FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1969 — N° 3

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

FRIEDMAN RENE

né à EPERNAY (Marne), le 25 Juin 1941

Ancien Interne du Centre Hospitalier de Mulhouse.

INTOLERANCE AU LACTOSE ET ANKYLOSTOMIASE

(A propos de quatre observations familiales.)

Président : Monsieur R. SACREZ, Professeur

[illegible] DE MÉDECINE DE STRASBOURG

N° [illegible]

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

FRIEDMAN RENE

Né à [illegible] ([illegible]), le 2[illegible] Juin 19[illegible]
Ancien Interne des Centres Hospitaliers de Mulhouse

[illegible] AU [illegible] ET [illegible]

[illegible]

Président : Monsieur [illegible] SACREZ, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1969 N° 3

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

FRIEDMAN RENE

né à EPERNAY (Marne), le 25 Juin 1941
Ancien Interne du Centre Hospitalier de Mulhouse.

—

INTOLERANCE AU LACTOSE ET ANKYLOSTOMIASE

(A propos de quatre observations familiales.)

—

Président : Monsieur R. SACREZ, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	CLAVERT Jean
Doyens honoraires		CALLOT Jacques FONTAINE René
Assesseur		CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

Histologie	MM.	ARON Claude
Clinique Dermatologique		BASSET André
Chirurgie Infantile		BUCK Paul
Parasitologie & Médecine Tropicale		CALLOT Jacques
Physique Biologique		CHAMBRON Jacques
Médecine Légale & Sociale		CHAUMONT André
Embryologie et Morphologie Expérimentale . .		CLAVERT Jean
Clinique Chirurgicale A		FONTAINE René
Clinique Gynécologique & Obstétricale I . . .		GANDAR Robert
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		GREINER Georges
Electro-Radiologie		GROS Charles
Chaire de Pathologie & Clinique Sémiologique Chirurgicales		JUNG Adolphe
Clinique Psychiatrique		KAMMERER Théophile
Physiologie ;		KAYSER Charles
Biologie Médicale		KLEIN Marc
Anatomie Normale		KORITKE Jean-Georges
Hygiène		LAVILLAUREIX Jean
Anatomie Pathologique		LE GAL Yvon
Chimie Biologique		MANDEL Paul
Physiologie Appliquée		METZ Bernard
Thérapeutique ; ;		METZGER Henri
Chaire de Bactériologie, Virologie & Immunologie Générale		MINCK Raymond
Clinique de Maternité		MULLER Pierre
Clinique Ophtalmologique		NORDMANN Jean
Pneumo-Phtisiologie		OUDET Pierre
Clinique Neurologique		ROHMER Francis
Pédiatrie & Puériculture		SACREZ Robert
Pharmacologie & Médecine Expérimentale . . .		SCHWARTZ Jean

Pédiatrie & Puériculture	MM.	SCHNEEGANS Ernest
Clinique Médicale B		STAHL Jules
Pathologie Générale & Expérimentale		STEPHAN Frédéric
Stomatologie		VEDRINE Jean
Hématologie		WAITZ Robert
Clinique Médicale A		WARTER Julien
Clinique Chirurgicale B		WEISS Alfred
Hydrologie		N...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Clinique Ophtalmologique	M M.	BRONNER Albert
Biologie Médicale.		KARLI Pierre
Histologie		MARESCAUX Jean
Physiologie		MARX Charles
Hématologie		MAYER Georges
Pathologie Chirurgicale		SEROR Joseph
Anatomie		WINCKLER Georges
Clinique Chirurgicale B		WITZ Jean-Paul

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	MM.	BATZENSCHLAGER André
Clinique Chirurgicale A		BOLLACK Claude
Pneumo-Phtisiologie		BURGHARD Guy
Chimie Biologique		CHAMBON Pierre
Clinique Médicale B		DORNER Marc
Clinique Neurologique		ISCH François
Clinique Médicale B		JAHN Henri
Hygiène		KIRN André
Clinique Médicale A		MANTZ Jean-Marie
Médecine Légale		MARCOUX François

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Clinique Chirurgicale B	MM.	ADLOFF Michel
Anatomie		APROSIO Norbert
Clinique Médicale A		HASCH Léopold
Pharmacologie		BLOCH Roger
Electro-Radiologie		BLOCH Pierre

Clinique Médicale B	MM. BOCKEL René
Clinique Ophtalmologique	BRINI Alfred
Clinique Psychiatrique	EBTINGER René
Clinique Médicale B	FINCKER Luois
Département d'Anesthésiologie	GAUTHIER-LAFAYE P.
Clinique Chirurgicale B	GRENIER Jacques
Pathologie Expérimentale	HERAN Jacques
Clinique Psychiatrique	ISRAEL Lucien
Pédiatrie & Puériculture	JUIF Jean
Electro-Radiologie	KEILING Roger
Gynécologie & Obstétrique 2	KELLER Bernard
Electro-Radiologie	KEMPF François
Orthopédie & traumatologie	KEMPF Yvan
Clinique Chirurgicale A	KIENY René
Parasitologie	KREMER Michel
Hôpital orthopédique Stéphanie	LANG Gabriel
Pédiatrie & Puériculture	LEVY Jean-Marc
Clinique Dermatologique	MALEVILLE Jean
Clinique Médicale B	MAURER Charles
Hématologie	Mme MAYER Simone
Médecine Légale	MEHL Jacques
Anatomie Pathologique	PHILIPPE Emile
Pneumo-Phtisiologie	ROEGEL Emile
Institut de Puériculture	ROHMER Albert
Clinique Médicale A	SACREZ André
Physiologie	SCHAFF Georges
Clinique Chirurgicale B	SCHWINGT Eugène
Clinique Chirurgicale A	SIBILLY Abel
Physique Biologique	VERGNES René
Chimie Biologique	VINCENDON Guy
Clinique Médicale A	VOEGTLIN Raymond
Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)	WACKENHEIM Auguste
Electro-Radiologie	WALTER Jean-Pierre
Electro-Radiologie (Chirurgie A)	WARTER Pierre
Clinique Médicale A	WEILL Jean-Pierre
Pédiatrie & Puériculture	WILLARD Daniel

PROFESSEUR ASSOCIE

Clinique Neurologique	M. PHILIPPIDES Demètre

AGREGES

Stomatologie	MM. CHAMPY Maxime
Stomatologie	FRANCK Robert
O. R.L.	KLOTZ Gilbert

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis

MM. KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. Le Professeur VEDRINE Jean

Chargés d'un cours d'Enseignement Complémentaire :

MM.MOISE, SINGER, TISSIER.

Secrétaire Principal de la Faculté de Médecine :

M. KIEHL Gilbert

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean

MM. ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

- La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A ma mère que j'aime tant,

avec toute ma reconnaissance filiale,

A mon père mort en déportation,

Je dédie ce modeste ouvrage
à sa mémoire.

A mes soeurs,

avec toute ma tendresse,

A mon ami,

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur R. SACREZ :

Sa bienveillance, son sens profond de l'humain et ses conseils éclairés demeureront gravés dans notre mémoire. Ils ont été pour nous une source d'enrichissement, tant sur le plan de l'éthique que sur celui de la culture médicale.

Qu'il sache que nous regrettons sincèrement de n'avoir pu bénéficier de son admirable enseignement aussi longtemps que nous le désirions.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître, Monsieur le Professeur P. BEYER :

Les trop brèves années pendant lesquelles nous eûmes le bonheur de travailler sous ses ordres demeureront inoubliables.

Sa sollicitude bienveillante, sa patience, son humilité ne se sont jamais démenties.

Comment exprimer en quelques lignes tout ce qu'il nous a apporté tant par son savoir érudit que par son expérience de clinicien accompli !

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.G. JUIF :

Le stage que nous eûmes la chance d'effectuer dans son service au cours de nos études de médecine nous a permis d'apprécier la haute valeur pédagogique de son enseignement.

Il suscita en nous le désir de consacrer notre existence à soigner les enfants.

Qu'il daigne accepter l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.M. LEVY :

La clarté et l'érudition de ses exposés rencontrèrent en nous un auditeur attentif et enthousiaste.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration.

P L A N

- INTRODUCTION

- L'INTOLERANCE AU LACTOSE

    Métabolisme du lactose et essai d'interprétation pathogénique de l'intolérance au lactose

    Description clinique de l'intolérance congénitale

    Description clinique des intolérances acquises

    Interprétation physiopathologique des symptômes

    Epreuves et examens complémentaires

    Diagnostic

    Traitement

- INTOLERANCE AU LACTOSE & PARASITOSES INTESTINALES

    Observations cliniques

    Commentaires

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, l'on assiste au progrès constant de nos connaissances dans le domaine complexe des diarrhées chroniques non infectieuses ni parasitaires.

Sans faire d'historique détaillé, rappelons la découverte de la mucoviscidose par ANDERSEN en 1938, la mise en évidence du rôle joué par le gluten dans de nombreux cas de syndrome coeliaque à la suite des travaux de DICKE, WEIJERS et VAN DE KAMER, en 1950, puis plus récemment l'élaboration du concept d'intolérance aux sucres parmi lesquels figure en bonne place le lactose.

La possibilité d'un défaut de lactase fut soupçonnée pour la première fois par Cl. POLONOVSKI en 1955, à propos d'une diarrhée chronique avec méliturie. En 1958, DURAND rapporta la première observation d'un cas mortel de dyspepsie avec lactosurie, discrète protéinurie et acidose tubulaire; il attribua ce syndrome à un défaut de lactase intestinale, sans cependant en faire la preuve.

En 1959 HOLZEL & Coll., indépendamment du travail de DURAND, décrivirent un syndrome de diarrhée chronique sans lactosurie ni acidose, d'évolution favorable, chez deux enfants d'une même fratrie. Ils démontrèrent de manière indirecte (par l'épreuve de charge au lactose) que ce syndrome provenait d'une absence congénitale de lactase ayant pour conséquence un défaut de la digestion-absorption du lactose. Des dosages enzymatiques pratiqués quelques années plus tard confirmèrent l'hypothèse de DURAND et de HOLZEL.

Une trentaine d'observations d'intolérance congénitale au lactose (type DURAND et HOLZEL) ont été rapportées depuis.

En 1960, apparut, avec HAWORTH, la notion d'intolérance au lactose acquise. Sur cette forme d'intolérance les publications furent bien plus nombreuses que pour la forme congénitale, étant donné la fréquence élevée des intolérances au lactose acquises, et la multiplicité des étiologies possibles.

Parmi ces étiologies, les parasitoses intestinales furent mises en cause pour la première fois par DURAND en 1962. Les auteurs italiens rapportèrent plusieurs observations comparables au cours des années suivantes : le seul parasite incriminé fut le "lamblia".

(Un cas d'intolérance au lactose acquise associée à une amibiase a été signalé par DUNPHY en 1965 ; mais le rôle de l'amibiase dans le déclenchement de cette intolérance est contestable, car il s'agissait d'un adulte).

En 1967, BEYER & Coll.,ont observé chez quatre enfants d'une même fratrie une intolérance au lactose acquise, dont la cause semble pouvoir être rapportée à une infestation parasitaire massive par des ankylostomes, associés à d'autres parasites intestinaux. Les troubles digestifs de l'ankylostomiase

étaient pour la première fois attribués à un déficit enzymatique.

Avant de présenter les observations de ces enfants, que nous avons eu le loisir d'examiner personnellement, nous tenterons de brosser un tableau d'ensemble de l'intolérance du lactose.

L' INTOLERANCE AU LACTOSE

METABOLISME DU LACTOSE

ET

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

DE

L'INTOLERANCE AU LACTOSE

- METABOLISME DU LACTOSE -

Avant d'étudier le défaut de digestion du lactose et les conséquences qui en résultent, il semble utile de décrire brièvement le métabolisme normal de ce sucre.

LE LACTOSE

Le lactose est apporté par le lait où il se trouve aux taux moyens suivants :

- 50 gr par litre dans le lait de vache
- 70 g par litre dans le lait de femme

Il constitue donc l'apport essentiel en glucides chez le nourrisson.

Il est à noter que ce sucre se trouve également dans l'enrobement de certains comprimés médicamenteux.

C'est un disaccharide constitué d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose réunies par une liaison B - 1,4.

Il est scindé en ses deux constituants en présence d'un enzyme, la lactase intestinale.

LA LACTASE

Sa nature : C'est une bêta-galactosidase. Pour certains auteurs il n'existerait qu'une lactase ; pour d'autres, (SEMENZA et Coll.,) il en existerait deux, séparables par

chromatographie sur colonnes, mais seule la lactase I, dite lactase principale, jouerait un rôle dans l'hydrolyse du lactose.

Son siège : récemment encore, il était admis que les disaccharides étaient hydrolysés par des glucosidases sécrétées dans la lumière intestinale. Des études ultérieures ont montré que l'activité des glucosidases dans l'intestin était trop basse pour assurer la digestion d'une quantité aussi considérable de disaccharides.

Les travaux de MILLER et CRANE sur le hamster, de NEWEY et SMITH sur le rat, puis ceux de DAHLQVIST et Coll.,(1961) chez l'homme ont démontré la présence des disaccharidases dans la paroi même de l'intestin.

Le problème de leur localisation précise n'est pas complètement résolu.

Un certain nombre d'arguments tirés d'expériences biochimiques et d'analyses histologiques (MILLER et CRANE, JOS et Coll.,) permettent de penser que les disaccharidases sont présentes à l'intérieur même des cellules épithéliales, très probablement au niveau de la bordure en brosse (situation très superficielle et par conséquent très vulnérable).

Des auteurs Russes (UGOLEV et Coll., 1964) contestent les conclusions de MILLER et CRANE, et pensent que l'hydrolyse des disaccharides ne se produit pas dans les cellules, mais dans le liquide extra-cellulaire situé juste au contact de leur surface.

HYDROLYSE DU LACTOSE & ABSORPTION DE SES COMPOSANTS

Le lactose est absorbé en totalité dans le duodénum et la partie proximale du jéjunum.

L'absorption du lactose est concomitante de l'hydrolyse par la lactase ; hydrolyse et absorption sont étroitement couplées. Les deux phénomènes se produisent probablement au niveau de la bordure en brosse (CRANE).

Les produits de l'hydrolyse, le glucose et le galactose, sont absorbés activement par la cellule épithéliale puis libérés dans la circulation sanguine.

Bien que l'hydrolyse du lactose soit normalement le préalable indispensable à son absorption, l'absorption de lactose non hydrolysé peut se rencontrer dans certaines conditions :

- Si l'on réalise une charge en lactose supérieure aux possibilités d'hydrolyse normale (plus de 10 g de lactose chez l'adulte), on obtient une lactosurie.

- S'il existe des lésions de l'épithélium intestinal associées à une insuffisance en lactase (PRADER et AURICCHIO, DAVIDSON), le lactose peut être absorbé passivement, gagner la circulation sanguine, puis être éliminé par le rein.

Le maintien d'une régénération tissulaire suffisante de l'intestin, dont les cellules se divisent très activement, semble indispensable à la digestion du lactose (BERTALANFFY).

- ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE - DE L'INTOLERANCE AU LACTOSE

Les mécanismes de digestion-absorption du lactose sont encore très mal connus dans les conditions pathologiques. Les moyens d'exploration fonctionnelle et histochimique sont encore insuffisants pour que l'on puisse se faire une idée exacte de la pathogénie du syndrome d'intolérance au lactose.

Dans sa monographie sur les intolérances à ce sucre, GIRARDET tente de trouver une explication pathogénique qui convienne à la fois à l'intolérance avec lactosurie (type DURAND), à celle sans lactosurie, dite "alactasie" (type HOLZEL), et aux formes de transition de l'une à l'autre. L'interprétation pathogénique qu'il fournit est séduisante car elle permet de comprendre et de classer les différents aspects de l'intolérance au lactose.

Comme nous l'avons vu, le lactose est normalement absorbé et simultanément hydrolysé au niveau de la bordure en brosse (CRANE). Selon GIRARDET, on peut observer une altération de ce mécanisme de digestion-absorption du lactose à deux niveaux ; il peut y avoir :

- Soit un trouble de l'absorption cellulaire du lactose, appelé par GIRARDET" trouble de la perméation",
- Soit un trouble de l'hydrolyse par défaut ou insuffisance enzymatique.

- Ou bien encore une atteinte simultanée de la perméation et de l'hydrolyse.

C'est à ces atteintes isolées ou combinées de la perméation et de l'hydrolyse que seraient dus les différents aspects cliniques de l'intolérance au lactose.

Dans certaines conditions, le lactose ne pourrait pas être absorbé ; du fait de cette absence de résorption apparaîtraient les diarrhées. A cette forme "arésorptive"(I) correspondrait l'observation princeps de HOLZEL. Dans un tel cas, en raison du défaut de perméation cellulaire, le lactose n'atteint pas le lieu d'hydrolyse ; il importe peu dans ces conditions que la lactase soit présente ou non. Le terme d'alactasie proposé par HOLZEL pour désigner cette forme serait alors impropre.

Selon GIRARDET, le trouble de la perméation cellulaire peut au contraire aller dans le sens d'une exagération ; la forme due à ce trouble de la perméation est dite "hyper-résorptive" (II) ;

"Si la réserve enzymatique" est suffisante, ce trouble ne se traduit par aucun symptôme (IIa) ;

Si au contraire elle est insuffisante, (comme c'est le cas chez le nouveau-né ou le prématuré), on observera une simple lactosurie lors d'un apport conséquent de lactose (II b) ;

Si l'insuffisance enzymatique, qualitative ou quantitative, est patente, on assistera à l'apparition de diarrhées et de lactosurie lors de l'ingestion de lactose, même en quantités minimes (IIc).

Dans les formes par <u>défaut ou insuffisance enzymatique</u> (III), la gravité des symptômes peut dépendre de l'apport alimentaire :

. Si l'apport de lactose est peu élevé il peut ne pas y avoir de diarrhée, tandis qu'existe une lactosurie (IIIa).

. Si l'apport de lactose est suffisamment important, il existe constamment une diarrhée associée à la lactosurie (IIIb).

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE D'APRES GIRARDET

Classification physio-pathologique	Perméation cellulaire	hydrolyse enzymatique	Transport actif des monosacchar.	Symptomes		Formes cliniques
				diarrhée fermentative	Lactosurie	
I Forme arésorptive	nulle	N ou P	N	+	0	Malabsorption du Lact. sans lactosurie
II Forme hyper-résorptive	exagérée	a) N	N	0	0	Prématurés et nouveau-nés après charge en lactose
		b) N mais réserve fonctionnelle, insuffisante	N	0	+	
		c) P	N	+	+	Malabsorption du lactose avec lactosurie
III Forme anenzymatique	N (ou exagérée)					Malabsorption du lactose avec lactosurie
	a) apport alim.normal	P	N	0 (ou +)	+	
	b) apport alim. excessif	P	N	+	+	

N = Normal P = Pathologique

Il résulte de ces considérations que les formes sans lactosurie seraient nécessairement du type arésorptif, tandis que celles avec lactosurie impliqueraient obligatoirement une absence ou une insuffisance de lactase.
La forme arésorptive, de son côté, n' exclurait pas une diminution de l'activité lactasique.

Cette théorie pathogénique est intéressante, mais elle est malheureusement en contradiction avec les faits : dans les formes du type HOLZEL ("arésorptives") les dosages enzymatiques montrent régulièrement une diminution de l'activité lactasique très en-deçà de la normale ; dans les formes avec lactosurie (type DURAND, ou 'anenzymatiques") l'épreuve de charge au lactose se révèle presque toujours normale, quant à l'activité enzymatique, elle s'est montrée non perturbée dans le cas décrit par ARAKAWA en 1964.

En ce qui concerne les formes dites hyper-résorptives, nous ne voyons pas l'intérêt de les séparer des formes "anenzymatiques" auxquelles elles ressemblent étrangement, sinon peut-être pour expliquer les lactosuries transitoires du nouveau-né et du prématuré.

<u>EN CONCLUSION</u>, le problème pathogénique posé par l'intolérance au lactose ne semble pas résolu. La question de la gravité et de la toxicité de certaines formes n'a pas reçu non plus d'explications. Si le lactose est en soi inoffensif, il est possible qu'il agisse comme un chélateur et entraîne du calcium en quantités trop importantes ; ce dernier pourrait être responsable en particulier de l'atteinte rénale. (Cette hypothèse est basée sur le fait que chez le rat une alimentation enrichie en lactose aboutit à une augmentation de l'absorption intestinale du calcium et à une fréquence accrue des lithiases urinaires).

DESCRIPTION CLINIQUE

DE

L'INTOLERANCE AU LACTOSE CONGENITALE

- SIGNES CLINIQUES -

Dans la majorité des cas publiés, la naissance s'est faite à terme ; la taille et le poids sont normaux. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incidents.

Les premiers signes d'intolérance apparaissent précocément : en général dès la première semaine, quelques jours après la naissance, lorsque l'alimentation lactée est entreprise.

On est amené à examiner un enfant âgé de quelques jours qui présente des troubles digestifs et un défaut de prise pondérale. Ces troubles ne cèdent pas aux mesures diététiques et anti-infectieuses habituelles, et sont tout particulièrement aggravés par l'administration de lait maternel.

Les symptômes présentés par l'enfant sont les suivants :

LA DIARRHEE

Elle constitue le maître-symptôme de l'affection. Les selles sont nombreuses (10 à 12 par jour - HOLZEL), abondantes (DAVID-REY), liquides, verdâtres, d'aspect mousseux ; elles dégagent une odeur aigrelette (LAPLANE et POLONOVSKI); elles sont riches en sucres et leur émission est accompagnée de coliques (HOLZEL).

LES VOMISSEMENTS

Ils sont fréquents : on signale leur présence dans plus de la moitié des cas.

Ils apparaissent simultanément ou quelques jours après le début des troubles du transit. Parfois, ils précèdent même l'apparition de la diarrhée (DURAND P.).

Certaines formes ne se traduisent que par des vomissements (ETIENNE et LAPLANE).

L'APPETIT

Il est variable suivant les cas : certains auteurs signalent une anorexie (DURAND), tandis que d'autres notent un appétit normal et parfois même vorace (HOLZEL, HEESE) qui contraste avec le défaut de prise pondérale.

L'ATTEINTE DE L'ETAT GENERAL

ET L'INTUMESCENCE DE L'ABDOMEN

Au début de l'évolution, l'amaigrissement n'est pas considérable : l'abdomen est peu augmenté de volume. Cependant, il existe toujours un retard de la croissance staturo-pondérale et un état d'indifférence et d'adynamie très comparable à celui de la maladie coeliaque.

Par contre, si l'évolution se prolonge, l'amaigrissement s'accentue, tandis que l'abdomen devient volumineux, ballonné, hypotonique, contrastant avec cet état d'atrophie ; un état de déshydradation parfois très marqué peut survenir (SCHNEEGANS et Coll.).

- F O R M E S   C L I N I Q U E S -

Il est classique d'opposer entre elles deux formes d'intolérance au lactose :

. L'une correspondant à la description faite par DURAND en 1958 sous le nom de "lactosurie idiopathique avec diarrhée chronique et acidose".

. L'autre sans lactosurie, qui correspond aux descriptions faites par HOLZEL en 1959 sous le nom d'"absorption défectueuse du lactose".

Le tableau récapitulatif représenté ci-dessous (inspiré de celui de LIFSHITZ) schématise les points de comparaison et d'opposition entre ces deux types d'intolérance au lactose : avec lactosurie (DURAND, JEUNE, DARLING) et sans lactosurie, dite "alactasie" (HOLZEL).

Il ressort de ce schéma que :

- dans l'alactasie la diarrhée, avec son retentissement éventuel sur l'état nutritionnel, domine le tableau clinique.
  Il n'y a pas de lactosurie.
  La courbe glycémique observée lors de l'épreuve de charge au lactose est aplatie. L'évolution est généralement favorable. Le défaut d'activité lactasique semble définitif.

(Modifié, d'après LIFSHITZ)	Intolérance au lactose avec lactosurie	Intolérance au lactose sans lactosurie ou ALACTASIE
Prédominance .'atteinte masculine	-	+
SYMPTOMES. - Diarrhée	+	+
Vomissements	+	- (parfois +)
retentissement nutritionnel	++	+
Epreuve de charge au Lactose	Sensiblement normale (dans les quelques cas où elle fut pratiquée)	Courbe plate
Méliturie	Lactose (glucose - glactose)	-
Aminoacidurie	modérée - inconstante	-
Evolution	- généralement fatale. -récupération possible d'une tolérance normale au lactose en cas de survie	- généralement bénigne. - absence de lactase probablement définitive

- dans la forme avec lactosurie, les vomissements associés à la diarrhée viennent aggraver le retentissement nutritionnel de l'affection.
  L'épreuve de charge au lactose détermine une élévation de la glycémie supérieure à 20 mg/100 ml (cas princeps de DURAND).
  Il peut y avoir une atteinte rénale tubulaire avec acidose et amino-acidurie (DURAND). L'évolution défavorable est de loin la plus fréquente. Cependant, la survie est possible lorsque le régime sans lactose est institué précocément. Dans ce cas on observe parfois, après un certain temps, une meilleure tolérance au lactose (HOLZEL, 1963).

S'agit-il de deux entités cliniques distinctes ?

Un certain nombre d'arguments physiopathologiques sont en faveur de cette hypothèse.

Dans la forme avec lactosurie, l'on peut en effet douter ter du défaut de lactase :

. L'épreuve de charge au lactose n'est pas nettement perturbée.

. Le dosage enzymatique a été, à notre connaissance, pratiqué dans un seul cas (ARAKAWA et Coll.) : dans cette observation le taux de lactase a été trouvé normal.

D'autre part, le caractère transitoire de l'intolérance au lactose en cas de survie (CARSON et NEELY) fait douter de la nature congénitale du déficit enzymatique, si tant est qu'il existe.

En revanche, dans l'alactasie le défaut de lactase est prouvé :

- Par l'épreuve de charge au lactose avec courbe glycémique aplatie.

- Par des dosages enzymatiques qui ont mis en évidence le déficit de l'activité lactasique.

Par ailleurs, le caractère définitif du défaut de lactase est en faveur de sa nature congénitale.

Pour ARAKAWA et coll. l'opposition de ces deux types d'intolérance au lactose tant sur le plan clinique que physiopathologique doit amener à leur séparation en deux entités distinctes.

S'agit-il au contraire d'une seule et même affection revêtant des aspect cliniques différents ?

La majorité des auteurs soutiennent cette hypothèse.
L'opposition entre les formes d'intolérance avec et sans lactosurie semble en effet assez théorique ; il existe des formes de passage entre ces deux types d'intolérance au lactose :
l'on peut par exemple observer une lactosurie au cours d'une alactasie (SCHNEEGANS).

Par ailleurs, la lactosurie n'a rien de pathognomonique puisqu'on l'observe parfois au décours d'une diarrhée banale (REY et coll. ; HAEMMERLI et coll.). Elle ne fait que traduire l'existence d'une altération de la muqueuse digestive (PRADER et coll.) ou d'un taux anormalement élevé de lactose dans la lumière intestinale (SUNSHINE et coll.) déterminant son absorption sans hydrolyse préalable.

Il semble donc abusif de séparer l'intolérance au lactose en deux affections distinctes en s'appuyant sur un tel critère, et de décrire deux types de maladies qui ne semblent être en fait que des formes cliniques d'une seule et même affection (DAVID et coll.).

" Il est évident que les classifications sont encore imparfaites dans la mesure où on ignore la raison pour laquelle les formes vomitives et toxiques sont si différentes des formes diarrhéiques pures. Est-ce une question d'importance quantitative du déficit en bêta-galactosidase intestinale ? ou le trouble biochimique intestinal est-il différent dans les deux types de cas ? La recherche des formes à symptomatologie mixte, et surtout les études enzymatiques directes sur prélèvements biopsiques intestinaux permettront seules d'y répondre ".

(POLONOVSKI Cl.)

- EVOLUTION & PRONOSTIC -

L'EVOLUTION

- La dyspepsie évolue sur un mode chronique, sans éléments infectieux, et notamment sans température (tout au moins en l'absence de surinfection).

- L'état général est assez rapidement altéré ; il l'est d'autant plus que l'on tarde à porter le diagnostic :

  . après la perte de poids dite physiologique des premiers jours, la reprise pondérale est de courte durée ; très vite, l'enfant maigrit de nouveau (dans les intolérances "bénignes" c'est là parfois le premier signe qui attire l'attention).

  . les membres deviennent grêles, le pannicule adipeux disparait tandis que l'on constate une véritable fonte des masses musculaires.

  . peu à peu s'installe un état de torpeur avec adynamie.

- Les surinfections ne sont pas rares, volontiers traînantes ou récidivantes, justifiant l'usage de traitements antibiotiques prolongés (ETIENNE et LAPLANE).

LE PRONOSTIC

Il dépend surtout de la rapidité avec laquelle est instauré le régime sans lactose.

- La suppression du lait de l'alimentation permet en effet une régression rapide des troubles digestifs et la reprise de la croissance.

- Le maintien de l'alimentation lactée est en général mal supporté et conduit au décès dans un état de déshydradation et de dénutrition extrême (DARLING S., DURAND P., HEESE V., JEUNE M.).

Cependant, certains auteurs rapportent des observations d'intolérance au lactose diagnostiquée après plusieurs années d'évolution : chez ces enfants la croissance s'était faite de façon sensiblement normale malgré le maintien de l'alimentation lactée (HOLZEL, SOBEL, DAVIDSON).

Pour WEIJERS et Coll., le pronostic dépendrait essentiellement de l'importance du déficit lactasique :

- L'absence complète de lactase ne permettrait pas d'espérer une récupération de l'activité enzymatique.
- Un déficit partiel permettrait au contraire d'envisager comme possible la récupération complète de l'activité lactasique, comme le confirmeraient quelques cas publiés par ces auteurs.

En fait, l'intolérance congénitale au lactose est une affection connue depuis trop peu de temps pour essayer de se faire une opinion précise quant à son pronostic, surtout si l'on songe que nombre de cas publiés comme congénitaux sont probablement des formes acquises.

- NOTION D'HEREDITE -

L'intolérance au lactose revêt assez fréquemment un caractère familial :

- L'étude de HOLZEL, en 1959, concerne deux enfants d'une même fratrie.
- Jeune et Coll. rapportent l'atteinte de trois frères et soeurs.
- Deux germains d'un malade de DARLING et Coll. sont morts en bas âge, atteints vraisemblablement des mêmes troubles.
- Les parents de certains malades souffraient de diarrhées chroniques au cours de leur enfance (VALLARINO et Coll.).
- Dans l'observation de DURAND, en 1958, les parents de l'enfant sont cousins germains.

Il est donc possible que le déficit d'hydrolyse du lactose corresponde à une erreur de métabolisme déterminée génétiquement.

Dans une telle hypothèse, le mode de transmission du déficit enzymatique serait probablement de type autosomique récessif (autant que l'on puisse en juger sur la trentaine de cas publiés à ce jour).

Le défaut de lactase correspondrait à la manifestation d'un gène mutant à l'état homozygote. Cette façon simple d'envisager le problème s'appuie sur les études de DAHLQVIST qui semblent montrer que l'activité lactasique ne dépend que d'un seul enzyme, la bêta-galactosidase.

En fait, il s'agit peut-être d'un phénomène beaucoup plus complexe. Les travaux de JACOB et MONOD ont mis en évidence la complexité d'un tel système chez Escherichia Coli. Ce système comprend en effet deux gènes de structure étroitement liés, l'un gouvernant la synthèse de la bêta-galactosidase (Z), l'autre celle d'une bêta-galactoside-perméase (y), et deux gènes de régulation l'un dit répresseur (i) et l'autre opérateur (o). A l'état normal, et en l'absence de substrat, le gène i réprime la synthèse des deux enzymes par l'intermédiaire du gène opérateur o étroitement lié lui-même au gène Z.

Chez l'homme, on peut penser qu'existe une complexité au moins aussi grande que chez Escherichia Coli... En faveur de cette hypothèse vient s'inscrire la diversité des formes cliniques de l'intolérance au lactose congénitale.

EN CONCLUSION, de nombreux arguments suggèrent qu'il existe une transmission héréditaire du déficit lactasique dans l'intolérance congénitale au lactose ; mais, à l'heure actuelle, rien ne permet ni d'affirmer ni d'infirmer cette hypothèse. L'on peut penser que dans l'avenir une meilleure connaissance de cette pathologie encore trop récente, et la parution d'un nombre de publications plus considérable, permettant une étude statistiquement valable, donneront une réponse définitive à ce problème.

DESCRIPTION CLINIQUE

DES

INTOLERANCES AU LACTOSE ACQUISES

Les intolérances au lactose acquises se rencontrent avec une grande fréquence, ce qui les oppose à l'intolérance congénitale dont le nombre de publications faites à ce jour ne dépasse pas la trentaine.

- E T I O L O G I E -

Toute altération anatomique ou fonctionnelle des cellules épithéliales de l'intestin grêle, surtout lorsqu'elle atteint le duodénum et la partie proximale du jéjunum, semble susceptible d'engendrer une diminution, voire même une disparition complète de l'activité lactasique (WEIJERS et Coll.). Selon DAHLQVIST, de telles lésions portent atteinte à l'activité de toutes les disaccharidases, mais seule l'activité de la lactase, inférieure normalement à celle des autres enzymes et peut-être plus sensible aux agressions, est suffisamment touchée pour donner lieu à une traduction clinique et à une perturbation marquée des épreuves de charge. L'apparition de ces intolérances acquises est signalée dans des circonstances très diverses :

. Infections intestinales aiguës (SEVINI et Coll., SUNSHINE et Coll., WEIJERS et Coll., BURKE et Coll.).

. Etats de malnutrition, kwashiorkor (BOWIE et Coll., SEVINI et Coll.).

. Fibrose kystique du pancréas (COZZETTO ; JONES).

. Syndromes coeliaques de l'enfant et de l'adulte (LIFSHITZ et Coll., PLOTKIN et Coll., NORDIO et Coll.).

. Insuffisance pancréatique et syndrome de ZOLLINGER-ELLISON (KERN et Coll.).

. Absence congénitale de bêta-lipoprotéines (PLOTKIN et Coll., REY et Coll.).

. Suites d'interventions chirurgicales sur le tube digestif :

- gastrectomie (SHEEHY et Coll.).
- résections intestinales étendues (KERN et Coll., WEIJERS et Coll.).

. Inflammations intestinales chroniques : Rectocolite hémorragique et iléite régionale (STRUTHERS et Coll., BINDER et Coll., FRAZER et Coll.).

. Adulte normal en bonne santé (KERN et Coll., BAYLESS et Coll., DUNPHY et Coll., HAEMMERLI et Coll., etc..)

. Enfant normal en bonne santé (HUANG et Coll.).

- Infestations parasitaires massives :

  - Lambliase (DURAND, NORDIO et Coll., ROSSI et Coll., VERRI et Coll.).
  - Amibiase intestinale (DUNPHY et Coll.).

ASPECTS CLINIQUES DES INTOLERANCES ACQUISES AU LACTOSE

Les symptômes manifestés au cours des intolérances acquises au lactose sont variables suivant l'âge.

D'autre part, les signes cliniques de l'affection causale viennent le plus souvent compliquerla symptomatologie, en s'intriquant à ceux de l'intolérance au lactose.

- INTOLERANCES ACQUISES CHEZ LE NOURRISSON :

Chez le nourrisson, les formes acquises d'intolérance au lactose se manifestent cliniquement avec une symptomatologie proche de l'intolérance congénitale.

- Le début en est plus tardif, en général ; mais parfois les premiers symptômes apparaissent dès les premiers jours de la vie (SUNSHINE et Coll.).
- Signes cliniques : de même que dans la forme congénitale, on observe :
  - des diarrhées de fermentation profuses, très liquides, nombreuses, acides, riches en acide lactique.
  - des vomissements, plus fréquents, peut-être, que dans la forme congénitale (CARSON et NEELY).
  - une anorexie (SACREZ et Coll.).
  - un ballonnement abdominal
  - des crises douloureuses à type de coliques
  - un retentissement nutritionnel.

INTOLERANCES ACQUISES CHEZ L'ENFANT & L'ADULTE :

La description des intolérances acquises de l'enfant et de l'adulte peut se faire sous un même chapitre, car les manifestations en sont très semblables.

- Formes à symptomatologie complète

  Ce mode d'expression du défaut acquis de lactase n'est pas le plus habituel. Chez les patients qui présentent une telle forme clinique, l'ingestion de lait ou d'une solution de lactose provoque, après quelques minutes, l'apparition d'une série de signes "d'intolérance" :

  . Nausées
  . Sensation de plénitude gastrique
  . Etat de flatulence
  . Douleurs abdominales à type de crampes
  . Diarrhées de fermentation qui présentent les mêmes caractères que celles décrites chez le nourrisson.
  . L'état nutritionnel est parfois, chez l'enfant, assez sévèrement compromis (DURAND).

- Formes frustes

  Dans ces formes, les manifestations d'intolérance sont très discrètes, et l'ingestion de lait ne provoque que peu de symptômes :

  . Vague sensation de plénitude gastrique
  . Etat de flatulence plus ou moins marqué

  Parfois même, il n'existe qu'un simple dégoût inexpliqué pour le lait.

  Les intolérances acquises se manifestant de cette manière sont de loin les plus fréquentes.

- <u>Formes sévères</u>

Dans de telles formes, l'ingestion de faibles quantités de lactose suffit à déclencher une symptomatologie dramatique d'intolérance.

Ces formes sévères sont rares.

Une telle variabilité de l'intolérance au lactose dans son expression clinique ne connait pas encore d'explication précise. KERN et STRUTHERS, s'appuyant sur leurs expériences de perfusion intra-duodénale de solutions lactosées, tentent d'établir un rapport entre la sévérité des troubles et la vitesse d'arrivée du lactose dans l'intestin grêle. Mais cette explication n'apparaît satisfaisante que dans le cas précis d'une intolérance au lactose après gastro-jéjunostomie.

- <u>Formes associées à une affection digestive chronique</u>

(Syndrome coeliaque, mucoviscidose, recto-colite hémorragique, iléite régionale, etc...).

Dans de telles formes, la symptomatologie est dominée par l'affection causale : l'ingestion de lactose n'a pour conséquence que d'exacerber les signes digestifs dûs à cette affection et d'y ajouter les siens propres ; elle peut parfois donner lieu à des poussées de fermentation survenant sur un fond de dyspepsie chronique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- EXAMENS FAISANT LE DIAGNOSTIC D'INTOLERANCE AU LACTOSE

Les résultats en sont positifs comme dans la forme congénitale. (Pour le détail des épreuves se reporter au chapitre des examens biologiques).

- EXAMENS PERMETTANT D'ETABLIR LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES INTOLERANCES ACQUISES

- Coproculture

Staphylocoques et colibacilles sont souvent retrouvés dans les intolérances secondaires à des entérites aiguës (SUNSHINE et Coll.). Leur rôle dans le déclenchement et l'entretien de l'intolérance au lactose est controversé.

- Recherche de parasites

Cette recherche est à faire de façon systématique surtout s'il s'agit d'enfants originaires du bassin méditerranéen ou de pays chauds.

Chez l'enfant les cas publiés sont dûs à des lamblia. Les amibes ont été incriminées chez l'adulte (DUNPHY et Coll.).

- Test de SCHWACHMAN et test à la sueur

font le diagnostic d'une fibrose kystique du pancréas responsable parfois d'intolérance au lactose associée.

- <u>Epreuves visant à mettre en évidence un syndrome de malabsorption</u> :

  . Etude de l'absorption intestinale des graisses.

  . Epreuve d'hyperglycémie par charge orale en glucose.

  . Epreuve au D - xylose

  . Electrophorèse

  . Immuno-électrophorèse et ultra-centrifugation des lipoprotéines plasmatiques. (Recherche d'une absence congénitale de bêta-lipoprotéines).

  . Transit radiologique du grêle

  . Biopsie intestinale.

- <u>Recto-sigmoïdoscopie</u>

  Elle peut mettre en évidence des signes spécifiques d'une recto-colite hémorragique.

- <u>Transit baryté</u>

  Il apporte parfois la clé du diagnostic en objectivant une iléite régionale.

- <u>INTOLERANCES ACQUISES SANS CAUSE DECELABLE</u>

Après avoir pratiqué cette série d'examens à la recherche d'une étiologie, il arrive fréquemment, chez l'enfant (HUANG et Coll.) et l'adulte, qu'il ne soit pas décelé de cause à l'intolérance au lactose. L'histoire clinique montre dans la plupart des cas que le lait fut bien supporté au cours de la première enfance.

On peut donc à juste titre considérer ces intolérances isolées comme des formes acquises d'intolérance au lactose.

Le mécanisme d'apparition de ces intolérances isolées est mal défini. Un certain nombre d'hypothèses ont été formulées pour expliquer cette diminution sans cause apparente de l'activité lactasique. Parmi ces hypothèses les plus vraisemblables sont les suivantes :

. Il pourrait s'agir de séquelles d'une affection intestinale antérieure oubliée.

. On peut aussi évoquer comme cause un défaut de stimulation de l'activité lactasique, qui proviendrait de la pauvreté de l'apport alimentaire du lactose. Mais les expériences réalisées chez l'animal semblent prouver, pour la plupart, que l'activité lactasique est indépendante de la teneur en lactose du régime (REY et Coll.). Pour ce qui concerne l'homme, la possibilité d'une corrélation entre le défaut d'apport lactosé et l'apparition d'une intolérance au lactose reste discutée : il est un fait que les individus atteints d'intolérance au lactose ne boivent généralement pas de lait. L'on retrouve chez ces sujets soit une aversion spontanée pour les produits lactés, soit la crainte d'en ingérer en raison des symptômes engendrés par leur ingestion. Cette aversion pour le lait est-elle la cause ou bien la conséquence de l'intolérance au lactose ? Il semble bien difficile de se prononcer dans un sens ou dans l'autre.

. La troisième hypothèse s'appuie sur le fait qu'il existe une décroissance physiologique de l'activité lactasique au cours de l'existence.

C'est au cours des premiers mois de la vie que l'activité de la lactase est culminante. Vers l'âge de 1 an elle tend à décroître. Elle décroît jusqu'à un taux qui est variable selon les individus. Une fois ce taux atteint, il semble que cette activité résiduelle se maintienne à un niveau constant tout au long de l'existence pour un individu donné.

Chez certains sujets, cette activité résiduelle est suffisamment importante pour permettre une digestion du lactose même lorsque les doses ingérées sont relativement élevées.

Chez d'autres, au contraire, l'activité résiduelle est faible voire inexistante. De tels individus "ne supportent pas" ou "supportent mal" l'ingestion de lait.

L'incidence plus élevée de ces intolérances isolées chez les noirs (BAYLESS et Coll., HUANG et Coll.), les Indiens (JEEJEEBHOY et Coll.) et les Grecs (Mc MICHAEL et Coll.) fait penser qu'il existe un déterminisme génétique dans l'établissement de ce taux d'activité résiduelle de la lactase.

Un tel déterminisme pourrait également intervenir pour accélérer la vitesse de décroissance de l'activité lactasique après l'âge de 1 an, comme le suggèrent les observations de HUANG et Coll. qui révèlent l'existence d'intolérances au lactose sans cause décelable chez un grand nombre d'enfants de race noire.

EVOLUTION DES FORMES ACQUISES D'INTOLERANCE AU LACTOSE

- INTOLERANCE ACQUISE DU NOURRISSON

L'évolution de ces formes acquises du nourrisson se distingue nettement de celle des formes congénitales. Dans les formes congénitales, en effet, le défaut de lactase semble définitif (au moins en ce qui concerne les formes sans lactosurie). Dans les formes acquises, l'activité de la lactase se rétablit après quelques semaines ou quelques mois de régime sans lactose ; l'épreuve de charge au lactose redevient normale et une alimentation contenant du lactose peut alors être redonnée (HOLZEL et Coll., SACREZ et Coll., SUNSHINE et Coll., REY et Coll.).

- INTOLERANCE ACQUISE DE L'ENFANT AU COURS D'UNE INFESTATION PARASITAIRE MASSIVE

Dans les cas rapportés par DURAND en 1963 et NORDIO et Coll., en 1965, le défaut de lactase persistait plusieurs mois après la guérison de la lambliase et le retrait du lactose de l'alimentation. Il n'existait pas de recul suffisant, dans ces cas, pour savoir si le défaut de lactase était définitif ou transitoire. Par contre VERRI et Coll. signalent l'existence de guérisons de l'intolérance au lactose après traitement de la lambliase. (Nous reverrons plus en détail les problèmes que soulèvent ces intolérances d'origine parasitaire dans le commentaire de nos observations cliniques).

- INTOLERANCE AU LACTOSE AU COURS DES SYNDROMES DE MALABSORPTION

Lorsqu'il existe une atteinte généralisée de l'activité des disaccharidases au cours des syndromes de malabsorption, la lactase est la plus touchée : son taux d'activité tombe à 3 % de sa valeur normale au cours de la maladie coeliaque de l'adulte (PLOTKIN et Coll.) ; et à environ 10 % dans la maladie coeliaque de l'enfant (NORDIO et Coll.).

Dans ces cas, le régime sans gluten sans arrêt de l'apport lacté ne suffit pas à assurer la guérison. Par contre, l'évolution se fait dans un sens favorable lorsqu'on combine le retrait du lactose à celui du gluten. Il découle de ce fait que dans tout syndrome de malabsorption la tolérance au lactose doit être testée afin de permettre un traitement bien adapté des troubles digestifs.

Il faut noter que, malgré l'établissement d'un régime adéquat, l'intolérance au lactose peut persister pendant plusieurs mois, alors même que le syndrome coeliaque semble guéri. Ce fait est confirmé par un certain nombre d'auteurs :

- Lactase à 4,2 u au lieu de 26 u après 40 jours de régime pour le cas N° 1 de NORDIO et Coll.(1965).
- Lactase à 12,4 u au lieu de 26 u après six mois de traitement pour le cas n° 4 des mêmes auteurs.
- Lactase se maintenant en moyenne aux alentours de 17 u au lieu de 50 u, chez des adultes atteints de maladie coeliaque mis au régime sans gluten (PLOTKIN et Coll.).

Dans ces diverses publications les auteurs soulignent le retour des autres disaccharidases à des valeurs proches de la normale, au moment de ces dosages enzymatiques, contrastant avec les valeurs très basses de la lactase. Il ne semble pas impossible que cette diminution de l'activité lactasique soit définitive.

- INTOLERANCE AU LACTOSE CHEZ L'ENFANT & L'ADULTE EN BONNE SANTE :

La bénignité de ces formes d'intolérance peut s'expliquer de plusieurs façons :

1 - Les symptômes d'intolérance sont en général discrets.

2 - Ce défaut spontané de lactase n'apparaît pas avant l'âge de six ans (HUANG et Coll.) à cet âge le lait ne représente pas un apport alimentaire quantitativement important.

3 - Les patients ont tendance à supprimer spontanément le lait de leur alimentation.

- INTOLERANCE AU LACTOSE AU COURS D'AFFECTIONS DIGESTIVES DIVERSES :

Dans ces affections (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, mucoviscidose, Kwashiorkor, etc...), l'évolution et le pronostic dépendent essentiellement de l'affection elle-même ; l'intolérance au lactose ne fait qu'aggraver la maladie.

Il est utile, dans ces cas, de supprimer le lactose, car cette suppression permet parfois d'obtenir une

amélioration spectaculaire de l'état clinique du malade. (FRAZER et Coll., BOWIEet Coll., STRUTHERS et Coll., BINDER et Coll., JONES et Coll.).

INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

DES

SYMPTOMES DE L'INTOLERANCE AU LACTOSE

- LA DIARRHEE -

Le lactose non hydrolysé, du fait de la diminution ou de l'absence de la lactase, s'accumule dans la lumière intestinale et est ensuite évacué vers le colon. Arrivé dans le colon, le lactose subit pour une part l'action des fermentations bactériennes ; le reste est excrété sans subir de modifications. De l'hydrolyse bactérienne du lactose résulte une production massive d'acides organiques (surtout acide lactique, présent en quantité considérable). Ces acides organiques de faible poids moléculaire, ainsi que le lactose, élèvent la pression osmotique dans la lumière du tube digestif et créent ainsi un appel d'eau à travers la barrière intestinale (DAVIDSON).

La diarrhée résulte de ces phénomènes de fermentation associés à la haute teneur en eau du contenu intestinal.

L'irritation de la muqueuse digestive par les acides organiques détermine une hypersécrétion de mucus qui donne aux selles leur aspect mousseux.

L'abaissement du pH est lié à la forte concentration des acides organiques dans les selles. Cet abaissement du pH favorise la prolifération de la flore intestinale acidophile, Gram positif (surtout B - Bifidus).

- LES VOMISSEMENTS -

La cause des vomissements n'est pas encore bien élucidée.

Pour certains les vomissements seraient la conséquence d'une réponse-réflexe de la paroi gastrique à la distension intestinale en aval, provoquée par l'accumulation de gaz et de selles liquides.

D'autres, y voient une manifestation de "l'effet toxique" de la lactosémie, s'appuyant sur le fait que les vomissements seraient plus fréquents dans les formes d'intolérance au lactose avec lactosurie (donc avec lactosémie).

Certains auteurs enfin (DAVIDSON) donnent une explication plus complexe :

- Les travaux de MATSUI démontreraient que la vitesse de transit du lactose de l'estomac vers le duodénum serait fonction de la quantité de lactose hydrolysée dans l'intestin ;
- les intolérances au lactose observées après gastro-jéjunostomie s' expliqueraient par un débordement des possibilités d'hydrolyse intestinale du fait de l'arrivée trop rapide et en trop fortes quantités du lactose au duodénum ;
- dans les intolérances au lactose avec pylore normal la situation serait inverse : le transit du lactose

de l'estomac vers le duodénum serait freiné à l'extrême en raison de l'absence d'hydrolyse du lactose dans l'intestin ; le lactose retenu dans l'estomac créerait, par élévation de la pression osmotique, un appel d'eau à travers la paroi gastrique ; cette accumulation de liquide aurait pour effet de distendre l'estomac et de provoquer une réaction d'hyperpéristaltisme gastrique responsable des vomissements observés.

- LA LACTOSURIE -

Pour STERK et KRETCHMER, la présence de lactose non hydrolysé en proportions importantes déterminerait l'absorption passive du lactose à travers la muqueuse intestinale. Le lactose ainsi absorbé serait éliminé par le rein, mais pourrait se comporter comme un toxique et être responsable de l'acidose et de l'hyperaminoacidurie observées dans quelques cas (DURAND P.).

Pour d'autres (PRADER et AURICCHIO ; TOWNELY ; WEIJERS et Coll.) l'existence de lésions de l'épithélium intestinal serait indispensable au passage de lactose non digéré vers la circulation sanguine. Ces altérations de la muqueuse intestinale ne s'observeraient que dans les formes acquises d'intolérance au lactose. (Une telle hypothèse, si on l'admet, fait supposer que les observations dites congénitales d'intolérance au lactose avec lactosurie (DURAND, P. 1958 ; DARLING, S. 1960, etc...) étaient en fait des formes acquises).

Les deux façons de voir ne sont pas d'ailleurs incompatibles : ces deux mécanismes interviennent peut-être simultanément.

EPREUVES

ET

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- EXAMENS DES SELLES -

Outre l'aspect macroscopique des selles déjà décrit, un certain nombre d'examens d'usage courant permettent d'orienter le diagnostic.

POIDS DES SELLES

Il est très augmenté, inférieur normalement à 1 % du poids du corps (POLONOVSKI), il peut atteindre des valeurs représentant 5 à 10 % de ce poids.

MESURE DU PH

Le pH doit être mesuré sur des selles fraîchement émises.

Il faut éviter toute souillure par les urines, car elles fausseraient le résultat.

La mesure se fait sur la fraction liquide des selles à l'aide d'un papier indicateur.

Chez l'enfant, le pH normal se situe entre 5,8 et 7,2 ; dans les intolérances au lactose il est nettement acide : entre 4 et 5.

Un pH supérieur à 6,5 permet d'exclure une intolérance au lactose (POLONOVSKI).

RECHERCHE DES SUCRES DANS LES SELLES

Les réactions à la liqueur de FEHLING et à la glucose-oxydase sont normalement négatives sur les selles ; en effet quel que soit l'âge, il n'existe en temps normal aucune excrétion de sucres dans les matières fécales, à l'exception d'amidon et de cellulose.

Par contre dans les diarrhées par intolérance aux sucres, du fait de l'intense accélération du transit déclenchée par la non-absorption du sucre mal toléré, celui-ci se retrouve en quantité notable dans les selles, accompagné de ses produits d'hydrolyse bactérienne.

- A l'aide de papier à la glucose-oxydase, il est facile de rechercher le glucose dans les fèces. On peut le retrouver dans les différentes variétés d'intolérance aux sucres.

- La réaction à la liqueur de FEHLING permet de déceler la présence des sucres réducteurs et d'en faire le dosage.

- Une orientation diagnostique plus précise est fournie par la chromatographie sur papier, selon la méthode mise au point par DURAND, MARTINO et LAMEDICA : cette méthode permet en effet d'identifier les sucres présents de façon anormale dans les matières fécales.
  Au cours des intolérances au lactose, il est fréquent de mettre en évidence du lactose non hydrolysé, ainsi que du glucose et du galactose (produits de son hydrolyse bactérienne) - (REY et FREZAL).

L'EXCRETION DES ACIDES ORGANIQUES DANS LES SELLES

Il existe dans les intolérances aux sucres et en particulier dans l'intolérance au lactose, un accroissement considérable de l'excrétion fécale des acides organiques à chaînes courtes.

Parmi ceux-ci, l'acide lactique occupe une place prédominante.

La quantité d'acide lactique normalement présente dans les selles est infime ; elle est de :

- moins de 25 mg par jour chez le nourrisson et le jeune enfant, selon WEIJERS,
- et de 200 à 250 mg par jour selon POLONOVSKI.

Ces divergences de résultats proviennent de l'utilisation de techniques de dosage différentes. Mais ces variations dans l'évaluation des quantités normales d'acide lactique fécal sont négligeables en regard des taux que l'on observe dans les intolérances aux sucres : en effet, la quantité d'acide lactique excrétée peut alors atteindre plusieurs grammes par jour (POLONOVSKI).

LA FLORE INTESTINALE

Dans les intolérances au lactose, l'acidité du pH et la présence de lactose non hydrolysé dans le colon déterminent un déséquilibre de la flore intestinale normale dans le sens d'une prolifération excessive de la flore acidophile, gram + ; celle-ci représente alors plus de 90 % des colonies sur les cultures (REY et FREZAL) ; cependant cette sélection microbienne semble très inconstante et la flore bactérienne n'aurait pas toujours cet aspect monomorphe décrit par certains auteurs (CAVAROC).

- EXAMEN DES URINES -

La recherche des corps réducteurs doit être pratiquée :

- La réaction à la liqueur de FEHLING peut-être positive,
- La chromatographie peut permettre l'isolement de lactose, et parfois aussi de glucose et galactose, dans les urines après ingestion de lait.

Néanmoins, la constatation d'une lactosurie n'est en aucune façon nécessaire au diagnostic d'intolérance au lactose. D'ailleurs, la découverte de lactose dans les urines est une constatation banale, et peut se faire au cours de toute dyspepsie sévère (HAEMMERLI et Coll.) et même en l'absence de troubles digestifs (DARLING et Coll.).

REMARQUES

Les examens que nous venons de passer en revue ont l'avantage d'être simples, sur le plan technique et de pratique courante ; en dépit de cette simplicité ils suffisent généralement pour orienter le diagnostic de façon assez précise.

Ils n'ont pas une valeur spécifique, puisque toute poussée fermentative au cours d'une diarrhée aiguë ou chronique peut les rendre positifs.

Dans bien des cas, cependant, et en particulier chez le nourrisson, la présomption diagnostique doit suffire pour décider la suppression du lactose de l'alimentation. Le traitement doit ,en effet, précéder une étude biologique plus approfondie, du fait de l'état clinique souvent précaire de ces malades et pour des raisons d'ordre technique que nous verrons plus loin.

Le diagnostic de certitude pourra être fait ultérieurement, lors de l'amélioration clinique, par la démonstration du déficit enzymatique ; cette démonstration pourra être faite de manière indirecte, par les épreuves de charge en glucides, ou directement par le dosage de l'activité de la lactase sur un fragment de muqueuse intestinale prélevé par biopsie.

EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR CHARGES ORALES EN GLUCIDES

Ces épreuves ont été utilisées pour la première fois avec un résultat positif dans l'étude de l'intolérance au lactose par HOLZEL et Coll., en 1959.

Le principe de ces épreuves est le suivant :

Après ingestion d'une quantité donnée de lactose, on observe normalement une courbe d'hyperglycémie superposable à celle qui résulte de l'ingestion en quantité équivalente de ses produits d'hydrolyse, le glucose et le galactose.

Par contre, s'il existe un défaut de lactase, la courbe glycémique observée après ingestion de lactose est aplatie, tandis que l'ingestion de glucose et de galactose détermine une ascension normale de la glycémie.

Les autres épreuves de charge en glucides sont normales (sauf s'il existe d'autres troubles enzymatiques ou de l'absorption intestinale associés à l'intolérance au lactose).

PRECAUTIONS A PRENDRE

Un certain nombre de facteurs que nous verrons plus loin peuvent fausser ces épreuves. Il est nécessaire de prendre quelques précautions en vue de supprimer autant que possible ces causes d'erreurs :

- Le Laboratoire d'Explorations Biologiques doit étalonner ses propres normes (POLONOVSKI).

- Les épreuves doivent être faites <u>en dehors d'une période de diarrhée</u>, et de préférence après une période de transit normal depuis plusieurs semaines. (Ceci est un point important car, dans toute diarrhée, il peut y avoir un trouble passager de la digestion du lactose).

- <u>Un régime riche en hydrates de carbone</u> bien tolérés doit être donné pendant au moins cinq jours avant les épreuves (ceci afin d'éviter une diminution de la réserve glycogénique du foie, qui modifierait l'allure de la courbe d'hyperglycémie provoquée).

- <u>Il faut ménager un intervalle de plusieurs jours entre les épreuves</u>, car certaines d'entre elles peuvent entraîner une reprise de la diarrhée et fausser les résultats des épreuves ultérieures. Pour cette raison, il peut être utile, lorsqu'on suspecte le diagnostic, de commencer par les épreuves qui ne semblent pas susceptibles de déclencher de diarrhées.

- La charge en sucre se fait le matin à jeun.

On observe le retentissement de la prise du glucide :

- <u>Sur les selles</u>
  (selles de 24 heures : aspect, poids, pH à l'émission, dosage de l'acide lactique, recherche et identification des sucres).

- <u>Sur les urines</u>
  (recherche de sucres et identification par chromatographie).
- <u>Sur le sang</u>
  (courbe glycémique)

en effectuant des dosages avant, pendant et après l'épreuve.

EPREUVES DE CHARGE EN LACTOSE ET GLUCOSE-GALACTOSE

L'épreuve de charge au lactose donne des résultats équivoques, d'où la nécessité de la répéter et de la combiner à une épreuve de charge en galactose-glucose, tenant lieu de contre-épreuve, puis si possible à une épreuve de charge en lactose-lactase.

- Doses à administrer :

  - 50 g/m2 ou 2 g/kg de lactose, avec un maximum de 50 g chez le grand enfant et de 50 à 80 g chez l'adulte. (Des doses plus élevées auraient l'avantage de donner des résultats plus nets, mais sont rarement utilisées : SUNSHINE et Coll.).
  - Glucose et galactose sont donnés chacun à raison de 25 g/m2 ou 1 g/kg.

Ces doses doivent être données en solution aqueuse à 10 %, maximum 15 % (la concentration du sucre influence les facteurs d'absorption, comme par exemple la vitesse du transit).

La glycémie est mesurée toutes les 1/2 h pendant 3 h. On ne peut parler d'aplatissement de la clurbe qu'avec une ascension de la glycémie inférieure à 20 mg/100 ml.

AUTRES EPREUVES DE CHARGE EN GLUCIDES

La réalisation des épreuves de charge au maltose, au saccharose et à l'amidon, et l'interprétation des résultats se font de la même façon que pour l'épreuve au lactose.

RESULTATS DES EPREUVES DE CHARGE

Dans l'intolérance au lactose, seul le test de charge au lactose est perturbé :

- la courbe glycémique demeure plate (élévation inférieure à 20 mg/100 ml).
- les selles émises dans les heures qui suivent l'épreuve sont diarrhéiques, abondantes, acides, riches en acide lactique.
  Elles contiennent du lactose, du glucose et du galactose.
- les urines, recueillies après l'épreuve, contiennent assez souvent du lactose et parfois de petites quantités de glucose et de galactose.

Les autres épreuves de charge (galactose-glucose, lactose-lactase, maltose, saccharose) donnent une réponse glycémique normale et ne déterminent pas de troubles du transit.

INTERPRETATION DES RESULTATS

En pratique, il existe une variabilité importante des résultats chez les individus normaux. Les variations sont liées à la multiplicité des facteurs mis en jeu.

En dehors de l'absorption intestinale, ces épreuves font en effet intervenir l'ensemble des éléments régulateurs de la glycémie :

- fixation du glucose par le foie
- utilisation métabolique par les tissus
- intervention de l'insuline et des hormones hyperglycémiantes.

La vitesse d'évacuation gastrique peut elle aussi intervenir pour modifier l'allure de la courbe glycémique. On peut en particulier observer des cas de retard à l'évacuation gastrique du lactose, ayant pour conséquence une courbe glycémique plate lors de l'épreuve de charge, ce qui fait porter à tort le diagnostic "d'intolérance au lactose" (KERN, STRUTHERS).

Les résultats dépendent aussi dans une large mesure des méthodes de dosage employées.

BENACERRAF suggère de pratiquer une épreuve d'hyperglycémie de contrôle par voie veineuse pour éliminer les causes d'erreurs provenant de l'intervention des facteurs de régulation glycémique.

Le régime enrichi en hydrates de carbone dans les jours qui précèdent les épreuves vise à supprimer le rôle perturbateur d'une insuffisance éventuelle de la charge glycogénique du foie.

Le rôle de la vitesse d'évacuation gastrique peut être annulé par la perfusion intra-duodénale des sucres à tester, (expérience de KERN-STRUTHERS - 1966).

L'intervention de ces nombreuses causes d'erreurs doit conduire à être prudent dans l'interprétation des résultats. On ne peut attribuer à un seul examen une valeur décisive. Il faut répéter les épreuves, en prenant les précautions déjà citées. Il est à noter que l'apparition de diarrhées au cours de l'épreuve de charge au lactose est bien plus significative qu'un simple aplatissement de la courbe glycémique.

Les dosages enzymatiques, lorsqu'ils sont réalisables, et surtout l'épreuve thérapeutique sont seuls capables de donner la certitude diagnostique.

BIOPSIE DE LA MUQUEUSE DUODENO-JEJUNALE

La biopsie de la muqueuse intestinale par voie orale est utilisée, depuis un certain temps déjà, pour l'étude des lésions au cours des syndromes de malabsorption. Chez l'enfant elle fut pratiquée pour la première fois en 1957 par SAKULA et SHINER.

Depuis quelques années, l'usage de cette méthode a été étendu à l'étude des intolérances aux sucres.

Sur le plan technique, le prélèvement ne paraît pas poser de problème particulièrement délicat ; les risques d'accidents hémorragiques ou de perforation intestinale apparaissent négligeables aux yeux des utilisateurs de la méthode. Néanmoins, chez l'enfant sa réalisation demande une grande habileté et une grande expérience de la technique.

- ETUDE ENZYMATIQUE -

A l'aide de méthodes de dosage très sensibles, la biopsie permet d'effectuer des mesures d'activité enzymatique sur des homogénats des fragments prélevés.

VALEURS D'ACTIVITES NORMALES :

Les chiffres d'activité enzymatique donnés comme normaux varient assez fortement d'un auteur à l'autre.

Pour expliquer ces différences de résultats, il faut faire intervenir, semble-t-il, la variété des techniques de dosage utilisées, et la localisation différente des zones de prélèvement. L'âge des patients ainsi que leurs origines ethniques jouent probablement aussi un rôle non négligeable.

L'activité de l'enzyme étudié s'exprime en unités : une unité correspond à l'hydrolyse d'une micromole du disaccharide par minute et par gramme de protéine d'homogénat.

Ainsi, une activité lactasique de une unité correspond à l'hydrolyse, par l'homogénat, de une micromole de lactose/minute/gramme de protéine.

Voici quelques valeurs d'activité de la lactase considérées comme normales :

- <u>Chez l'enfant</u> :

	Moyenne	Valeurs extrêmes
AURICCHIO et Coll. (muq.duod.)	31 u	10-61 u
NORDIO et Coll. (muq.duod.)	26 u	14-37 u

- <u>Chez l'adulte</u> :

AURICCHIO et Coll. (muq.jéj.)	30 u	6-55 u
KERN et Coll.	64 u	39-89 u
Mc MICHAEL et Coll.	11 u	3,4-18,6 u
PLOTKIN et Coll.	50 u	22-139 u

Tous les auteurs s'accordent à constater qu'à l'état normal l'activité enzymatique de la lactase est moindre que celle des autres disaccharidases , comme le montre le tableau suivant sur lequel sont indiquées les valeurs de la lactase par rapport aux autres disaccharidases :

- <u>Activité enzymatique relative de la lactase</u> :

$$\text{LACTASE} = \frac{\text{Invertase}}{1,3} = \frac{\text{Maltase}}{4,1} = \frac{\text{Isomaltase}}{1,6} \quad \text{DAHLQVIST}$$

$$\text{LACTASE} = \frac{\text{Invertase}}{1,6} = \frac{\text{Maltase}}{3,6} = \frac{\text{Isomaltase}}{1,6} \quad \text{PLOTKIN}$$

$$\text{LACTASE} = \frac{\text{Invertase}}{2,5} = \frac{\text{Maltase}}{8,2} = \frac{\text{Isomaltase}}{2,5} \quad \text{AURICCHIO}$$

<u>VALEURS PATHOLOGIQUES</u>

Chez les patients atteints d'une intolérance au lactose, on assiste à un véritable effondrement de l'activité de la lactase.

- chute à 3 % de sa valeur normale pour PLOTKIN et Coll.
- valeurs inférieures à 5 unités pour KERN et Coll.
- valeurs inférieures à 4 unités pour NORDIO et Coll.
- valeurs inférieures à 3 unités pour Mc MICHAEL et Coll.

Les dosages enzymatiques apportent donc la certitude expérimentale du déficit en lactase dans les intolérances au lactose.

Ils constituent, semble-t-il, la manière la plus logique de démontrer le défaut d'activité de la lactase ou son insuffisance (DAHLQVIST).

Cependant, s'ils sont utiles pour confirmer le diagnostic établi sur les épreuves de charge, ils ne sont pas pour autant indispensables.

Il existe en effet une bonne concordance entre les épreuves de charge en glucides et les dosages enzymatiques (DUNPHY et Coll. ; Mc. MICHAEL et coll.).

Par ailleurs, les biopsies intestinales par voie orale et les dosages enzymatiques ne sont pas encore utilisables de manière courante.

En pratique, l'histoire clinique, les épreuves de charge et l'épreuve thérapeutique suffiront dans la plupart des cas pour affirmer le diagnostic d'intolérance au lactose.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La biopsie donne la possibilité, en plus du dosage enzymatique, d'effectuer une étude histologique de la muqueuse intestinale :

- les lésions observées dans certains cas d'intolérance au lactose (cellules épithéliales aplaties, villosités gonflées et agglutinées - DAVID et Coll.) ne sont pas spécifiques ;
- leur présence est de plus très inconstante.
- l'étude systématique de l'épithélium intestinal au microscope électronique n'a pas encore, à notre connaissance, été pratiquée dans les intolérances au lactose.

Corrélations anatomo-cliniques :

Certains auteurs ont essayé d'établir une corrélation entre les aspects histologiques de la muqueuse intestinale et les dosages enzymatiques.

Une biopsie histologiquement normale avec une intolérance au lactose confirmée par les dosages enzymatiques correspondrait nécessairement à une forme héréditaire (Mc MICHAEL).

Mais PLOTKIN et Coll. signalent 5 cas d'intolérance au lactose acquises au cours des syndromes de malabsorption, pour lesquels les biopsies pratiquées ont montré une activité très basse de la lactase avec un aspect histologique parfaitement normal.

DESAI et Coll.,qui ont pratiqué des examens enzymatiques et histologiques chez des patients atteints de sprue tropicale avec intolérance au lactose, considèrent que le déficit en lactase peut précéder l'apparition de lésions histologiquement décelables.

Une corrélation anatomo-clinique semble donc difficile à établir dans l'état actuel des connaissances. L'examen systématique de l'épithélium intestinal au microscope électronique au cours des intolérances au lactose permettra peut-être d'établir une telle corrélation.

- AUTRES ELEMENTS DU BILAN BIOLOGIQUE -

Les examens biologiques permettant :

- d'éliminer les autres causes de dyspepsie (voir chapitre du diagnostic différentiel).

- de retrouver la cause d'une intolérance acquise (voir étiologies des formes acquises).

- d'évaluer le retentissement de l'affection sur les grandes fonctions de l'organisme, devront bien sûr être pratiqués pour que le bilan biologique soit complet.

- EPREUVE THERAPEUTIQUE -

Dès que l'on soupçonne une intolérance au lactose, on supprime ce sucre de l'alimentation. Si le diagnostic supposé est exact, l'on doit assister au rétablissement rapide d'un transit digestif normal.

Dans un deuxième temps, en l'absence de diarrhées depuis plusieurs semaines, on pratique la contre-épreuve :

elle consiste à réintroduire le lactose dans l'alimentation à l'occasion des épreuves de charge.

Si cette contre-épreuve est positive, l'on observe une réapparition immédiate des diarrhées de fermentation, la courbe glycémique se montre aplatie lors de la charge en lactose.

La suppression du lactose fait de nouveau disparaître les troubles digestifs.

Cette série d'épreuves met nettement en évidence le rôle direct joué par le lactose dans le déclenchement des diarrhées. Elle nous semble constituer le plus démonstratif des arguments diagnostiques ; son exécution est relativement aisée et elle permet d'avoir un certain recul pour affirmer le diagnostic d'une façon certaine.

DIAGNOSTIC

DE

L'INTOLERANCE AU LACTOSE

Le diagnostic pose le problème d'une diarrhée chronique.

Dans un premier temps, on éliminera les diarrhées chroniques dont la cause est autre qu'une intolérance digestive aux sucres. Puis, le diagnostic d'intolérance aux sucres étant posé, le problème consistera à déterminer la nature du ou des sucres mal tolérés par des épreuves spécifiques.

- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

Il convient, avant d'établir la liste des étiologies qui peuvent être mises en cause, de ne pas oublier le point suivant :

il faut se garder d'éliminer a priori une intolérance au lactose sous prétexte qu'une autre étiologie suffit à expliquer la diarrhée ; une intolérance au lactose acquise peut en effet s'associer à cette étiologie, contribuant à aggraver et à entretenir les troubles digestifs.

L'oubli de cette éventualité risque de rendre la guérison impossible car le maintien d'un régime lactosé perpétuerait les troubles, en dépit de la suppression de l'étiologie primitive.

CAUSES DE DIARRHEES CHRONIQUES

(autres que les intolérances aux sucres).

- diarrhée prandiale du nourrisson au sein

Il s'agit d'une diarrhée apparaissant dès les premiers jours ou premières semaines de la vie.

Les selles sont plutôt grumeleuses, mais parfois franchement liquides. Leur couleur est habituellement verdâtre, dès l'émission ou peu après, et le pH en est très acide.

Le fait le plus caractéristique, c'est le rythme d'émission des selles diarrhéiques : elles surviennent pratiquement à chaque mise au sein, au cours même de la tétée ou presque aussitôt après, accompagnées souvent d'un état d'agitation de l'enfant et de régurgitations.

L'évolution, en l'absence de traitement, peut se prolonger plusieurs mois, entraînant parfois un certain retentissement sur la courbe pondérale. Le sevrage n'est jamais indiqué. Le pronostic est constamment favorable. On ne trouve pas de sucre dans les selles.

- <u>L'intolérance idiopathique au lait de vache</u>

Cette intolérance peut donner lieu à deux types de manifestations cliniques :

. Il peut s'agir d'un véritable <u>accident "anaphylactique"</u> avec signes de collapsus, vomissements et diarrhées survenant lors d'une première ingestion de lait de vache.

. Ou d'un <u>syndrome de dyspepsie chronique</u> avec diarrhée, stéatorrhée et vomissements.

Pour certains auteurs, ce syndrome serait dû à une intolérance à la bêta-lactoglobuline contenue dans le lait de vache (DAVIDSON ; FREZAL et Coll.).

Dans ce syndrome, les épreuves de charge au lactose sont normales.

Lorsqu'on supprime le lait les signes digestifs s'amendent. Sa réintroduction, même à doses minimes entraîne une reprise des troubles.

-Dystrophie du lait de vache

Ce syndrome est beaucoup moins fréquent depuis l'usage des laits industriels et d'une ablactation plus précoce.

Cette dyspepsie survient au cours du premier semestre de la vie.

Bien que la constipation soit de règle, elle peut faire place à une diarrhée, en général épisodique, qui peut occuper le devant de la scène ; c'est en fait une fausse diarrhée de putréfaction, dont le pH est alcalin, cependant on observe parfois des diarrhées de fermentation au pH acide, d'odeur aigrelette et dont la teneur en acide lactique est élevée.

La recherche de sucres dans les selles est négative.

Le traitement est d'ordre diététique : coupage et acidification du lait, introduction de farine dans l'alimentation.

- Dyspepsie des farineux

Elle semble liée fréquemment à l'abus des féculents dans un régime carencé en protides ; mais il est possible que cette consommation ne soit pas toujours excessive : pour WEIJERS et Coll., certains cas seraient liés à une intolérance au maltose.

Elle donne lieu à des diarrhées de fermentation qui peuvent être riches en acide lactique, avoir un caractère nettement acide et contenir des sucres, mais l'épreuve de charge au lactose est normale.

L'état nutritionnel risque d'être profondément compromis si l'on ne procède pas à une réduction des farineux.

- Diarrhées infectieuses

Il est rare qu'une infection entérale ou parentérale soit retrouvée comme cause d'une diarrhée chronique.

Leur rôle de facteur déclenchant dans l'établissement d'une dyspepsie chronique et en particulier d'une intolérance au lactose est discuté dans un autre chapitre.

- Diarrhées parasitaires

Lambliase, ascaridiose, oxyurose, ankylostomiase, amibiase etc... peuvent être responsables de diarrhées chroniques avec retentissement nutritionnel et parfois lactosurie. Elles sont peu fréquentes dans notre pays ; il faut cependant savoir y penser devant toute diarrhée chronique et plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'enfants venant de pays d'Outre-Mer.

Devant une diarrhée au long cours avec hypotrophie sévère, les deux diagnostics majeurs à éliminer restent la mucoviscidose et le syndrome coeliaque avec intolérance à la gliadine.

- Mucoviscidose

Chez le jeune enfant, la mucoviscidose détermine généralement un syndrome pulmonaire associé aux manifestations digestives.

Le test de SCHWACHMAN et surtout le test à la sueur sont actuellement d'excellents moyens de diagnostic.

- Intolérance à la gliadine

Plus délicat est le diagnostic d'intolérance à la gliadine.

Elle se manifeste en général à partir du second semestre de la vie par d'abondantes selles diarrhéiques alcalines, "bouse de vache".

Gros ventre, tristesse et apathie, arrêt de croissance et amaigrissement sont des signes d'accompagnement généralement retrouvés.

L'évolution est émaillée de grandes crises "coeliaques" avec débâcles diarrhéiques, déshydratation et risque de collapsus.

La stéotorrhée est rarement absente.

Les examens complémentaires ne suffisent pas à apporter la certitude diagnostique.

C'est l'épreuve thérapeutique du régime sans gluten qui représente le moins contestable des critères diagnostiques. Les épreuves de charge sont normales. On ne trouve pas de lactose dans les selles.

- <u>Causes diverses</u> (rares chez l'enfant) :

. entérite régionale
. rectocolite hémorragique
. carcinoïdose
. diverticuloses étendues
. gastrectomie
. résection étendue du grêle
. maladie de WHIPPLE
. absence congénitale en bêta-lipoprotéines
. Agamma-globulinémie
. syndrome hypoparathyroidie-stéatorrhée
. diarrhée chronique d'origine thérapeutique
  - antibiotiques (tétracycline et néomycine).
  - antimitotiques

Les diverses étiologies des diarrhées chroniques, que nous venons de voir de façon succincte peuvent être habituellement isolées des intolérances aux sucres sans trop de difficultés :

" Car aucune diarrhée chronique ne partage leur propriété de donner des selles liquides, très acides, jamais fétides, réagissant fortement à la glucose-oxydase, et contenant une grande quantité du ou des sucres mal absorbés. Aucune non plus ne cède de façon aussi spectaculaire et définitive à la suppression du ou des sucres mal tolérés, pour réapparaître immédiatement dès leur réintroduction"

(POLONOVSKI Cl. POLONOVSKI J.)

LES INTOLERANCES AUX SUCRES, AUTRES QUE LE LACTOSE, RESPONSABLES DE DIARRHEES CHRONIQUES :

- L'intolérance au saccharose et à l'isomaltose.

L'intolérance au saccharose est connue depuis le travail initial de WEIJERS et Coll. en 1960. L'intolérance à l'isomaltose associée a été décrite en 1961 à la suite des observations de PRADER et Coll. Depuis, ce sujet a fait l'objet de nombreuses publications : REY et FREZAL en dénombrent plus de 90 en 1967.

Les premiers symptômes apparaissent lors de l'introduction du saccharose ou de dextrine-maltose dans l'alimentation (parfois dès les premiers jours lorsque l'enfant est alimenté avec du lait en poudre saccharosé).

Cette affection est caractérisée par une diarrhée acide de fermentation associée parfois à des vomissements. Des poussées de déshydratation aiguë accompagnées de fièvre surviennent assez fréquemment. Progressivement l'hypotrophie s'installe, tandis que l'abdomen tend à se ballonner.

Si le diagnostic n'est pas posé, la mort peut survenir dans un état de dénutrition extrême. Au contraire, si le diagnostic est suspecté et qu'un régime sans saccharose ni amidon est institué, les troubles digestifs s'amendent rapidement et le pronostic vital n'est plus en jeu.

La réintroduction du saccharose provoque en quelques heures la réapparition de la diarrhée.

En revanche, la réintroduction d'amidon ou de dextrine maltose se traduit par des modifications des selles plus progressives.

Jusqu'à une période récente, on admettait que l'hydrolyse du saccharose,du maltose, et de l'isomaltose était effectuée par des enzymes spécifiques de chacun des disaccharides.

Les travaux de DAHLQVIST, ainsi que ceux d'AURICCHIO et Coll., ont démontré qu'il existait plusieurs maltases intestinales dont les activités disaccharidasiques sur le saccharose, le maltose et l'isomaltose sont plus ou moins intriquées comme le montre le tableau suivant qui indique l'activité des différentes maltases intestinales en pourcentage de l'activité totale (d'après SEMENZA et Coll.).

	Activités disaccharidasiques		
	Maltase	Saccharase	Isomaltase
	%	%	%
Maltases 1 et 2	15	0	Traces
Maltase 3	5	10	--
Maltase 4	-	90	--
Maltase 5	80	-	100

Dans l'intolérance au saccharose et à l'isomaltose, l'activité saccharasique est absente, l'activité isomaltasique réduite à l'état de traces et l'activité maltasique réduite à 20 % de sa valeur environ.

Le diagnostic biologique de l'affection est posé sur :

- La recherche et l'identification des sucres non hydrolysés dans les selles et éventuellement les urines.
- Les épreuves de charge
- Le dosage enzymatique de l'activité des différentes maltases.

- L'intolérance au maltose

Décrite initialement par WEIJERS en 1961. Elle semble exceptionnelle car l'intolérance complète au maltose suppose l'absence des cinq maltases.

Il convient d'ailleurs de noter que les résultats de l'épreuve de charge en maltose sont très variables chez les sujets normaux.

Les épreuves de charge en maltose pratiquées dans les observations d'intolérance au saccharose donnent des résultats difficilement interprétables ; quant à la tolérance clinique au maltose dans ces cas, elle est très variable.

- L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif :

Ce syndrome a été simultanément décrit par LAPLANE et LINDQUIST en 1962. Il apparaît dès la naissance et intéresse le lactose, le saccharose, et le glucose ainsi que le galactose. Seul le fructose est normalement toléré en

raison de son absorption passive.

Cette affection se caractérise par :

- des diarrhées de fermentation,riches en acide lactique, apparaissant dans la période néo-natale.
- la présence des sucres mal tolérés dans les selles.
- l'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie lors des épreuves de charge en glucides mal tolérés.
- la guérison clinique rapide avec un régime de polyexclusion des sucres ne laissant subsister qu'un apport de fructose.

EN RESUME :

Il est relativement aisé d'envisager l'existence d'une intolérance aux sucres, au cours d'une diarrhée chronique, à l'aide d'un interrogatoire détaillé et d'examens simples à pratiquer (tels que pH des selles et recherche de glucose à l'aide de papier indicateur (combistix) ; recherche de sucres réducteurs (clinitest)).

L'histoire clinique peut souvent suffire à préciser la nature de cette intolérance :

- chez un nouveau-né nourri au sein ou au lait de vache, sans saccharose ni dextrine-maltose, il faut envisager la probabilité d'une intolérance au lactose.
- en revanche, l'apparition de diarrhées coïncidant avec l'adjonction d'hydrates de carbone au régime lacté habituel fait évidemment songer à une intolérance au saccharose et à l'isomaltose.

En cas d'incertitude, une polyexclusion de tous les sucres autres que le fructose, puis leur réintroduction successive en surveillant les selles, et plus tard les épreuves de charge aux différents sucres, suffiront généralement à préciser le diagnostic.

CARACTERES DIFFERENTIELS DES INTOLERANCES DIGESTIVES AUX SUCRES ET AU GLUTEN
(d'après LAPLANE et POLONOVSKI)

	Intolérance au lactose	Intolérance au saccharose	Intolérance aux sucres à transfert intestinal actif	Syndrome coeliaque avec intolérance au GLUTEN
Age de début	néonatal	Néonatal ou retardé	Néonatal	Retardé (3-6 mois)
Appétit	Normal	Variable	Normal	Diminué
Caractères de la diarrhée	Liquide, verdâtre ou mousseuse	Liquide, verdâtre ou mousseuse	Liquide, verdâtre ou mousseuse	Molle, abondante, inhomogène, rarement purement liquide
Odeur des selles pH des selles Ac.Lactique Fécal Sucres dans les selles	Acide Inf. 5 Très élevé ± (lactose)	Acide Inf. 5 Très élevé ± (saccharose)	Acide Inf. 5 Très élevé (glucose, galactose ± traces de lactose)	souvent fétide 4,5 - 6,5 Moyennement élevé 0 ou traces
Charge au lactose Charge au saccharose Charge au Glucose Test au Xylose	Courbe plate courbe normale courbe normale ?	Courbe normale Courbe plate Courbe normale ?	Courbe plate Courbe plate Courbe plate Passagèrement perturbé	Courbe plate Courbe plate Courbe plate Très perturbé
Autres signes de Malabsorption (lipides, vitamines, fer, calcium, etc...	Absents ou transitoires	Absents ou transitoires	Absents ou transitoires	Constants et importants (stéatorrhée)
Intolérance au lait Intolérance au saccharose Intolérance au glucose-galactose Intolérance au Gluten	0 + 0 0	0 +++ 0 0	+++ +++ +++ 0	± 0 ou ± 0 ou ± +++

- DIAGNOSTIC POSITIF -

Le diagnostic d'intolérance au lactose se fait par étapes successives.

<u>Dans un premier temps, on soupçonne</u> l'intolérance au lactose en s'appuyant sur un certain nombre d'arguments.

- Précocité habituelle d'apparition de la diarrhée chez le nourrisson.
- Inaction des mesures diététiques usuelles.
- Caractères particuliers de ces diarrhées : signes de fermentation intense, pH très acide, teneur particulièrement élevée en acide lactique.
- Présence de lactose dans les selles et éventuellement dans les urines.

<u>Dans un second temps on affirme</u> le diagnostic d'intolérance au lactose en constatant :

- L'amélioration rapide et nette des signes cliniques avec un régime dépourvu de lactose ;
- La réapparition des troubles si l'on tente de réintroduire le lait dans l'alimentation.
- L'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée lors de l'épreuve de charge au lactose.
- Les troubles du transit immédiatement déclenchés par cette épreuve.

- L'absence ou l'insuffisance d'activité lactasique de la muqueuse intestinale aux dosages enzymatiques.

Le troisième temps du diagnostic apparait comme le plus complexe et le plus incertain.

Il consiste à affirmer la nature congénitale ou acquise de l'intolérance au lactose.

L'affirmation de la nature congénitale de l'intolérance ne peut se faire qu'après avoir procédé à l'élimination des causes d'intolérance acquise. Malgré cela, le doute reste permis car toutes les étiologies de l'intolérance au lactose ne sont probablement pas encore connues.

La notion d'autres cas d'intolérance au lactose dans la famille de l'enfant peut être considérée comme un argument en faveur d'une forme héréditaire de l'affection.

La découverte d'une lactosurie associée au syndrome digestif est un argument plus contestable, étant donné l'inconstance de ce signe au cours de l'intolérance congénitale et la possibilité de le retrouver au cours d'une intolérance acquise ou d'un syndrome dyspeptique banal.

(D'ailleurs, pour certains auteurs l'existence d'une lactosurie devrait au contraire faire douter de la nature congénitale de l'intolérance. Le passage de lactose dans la circulation sanguine ne serait en effet possible qu'en présence d'une altération anatomique de l'épithélium intestinal, absente dans la forme congénitale. DAVIDSON pense que seules lesformes d'intolérance au lactose sans lactosurie sont susceptibles d'être congénitales. Selon cet auteur, le cas princeps décrit par DURAND en 1958 relèverait donc d'une forme acquise).

De toute évidence, ce troisième temps du diagnostic a un intérêt purement nosologique.

En pratique, il importe surtout de penser au diagnostic d'intolérance au lactose, sans préjuger de sa nature congénitale ou acquise, et de mettre rapidement en route l'épreuve thérapeutique du régime sans lactose sans attendre que survienne une altération grave de l'état général, Le succès de cette épreuve constituera l'argument le plus solide du diagnostic.

Quant à savoir s'il s'agit d'une forme congénitale ou acquise, il sera toujours possible d'aborder ce problème dans un temps ultérieur, tout en sachant que bien souvent on demeurera dans l'incertitude.

TRAITEMENT

Le traitement de l'intolérance au lactose doit être entrepris dès qu'est soupçonné le diagnostic.

Il consiste dans la suppression du lactose de l'alimentation, ce qui revient avant tout à supprimer le lait, car le lactose est absent des autres produits naturels.

Les dérivés lactés (lait caillé, yaourt, petits suisses, fromages frais, fermentés, cuits, crème fraiche, etc...) contiennent relativement peu de lactose du fait de sa transformation en acide lactique sous l'effet de la fermentation (BAYLESS) ; il faut cependant les exclure du régime (BOUR et Coll.); seul le beurre peut être autorisé.

Il faut toujours s'assurer que les médicaments éventuellement utilisés ne contiennent pas de lactose, comme c'est parfois le cas.

- CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE JEUNE NOURRISSON

La suppression du lactose est obtenue par l'emploi de lait délactosé :

- Galactomin (Trufood)
- L.L. Milk (Cow and Gate)

- CHEZ LE NOURRISSON PLUS AGE

On peut donner un régime sans lait à l'aide de produits de remplacement :

- Préparation à base de soja

. Végélact B (Sopharga, Paris)
. Sobee (Mead Johnson, Evansville, Indiana)
. Mullsoy (Borden,New-York)

- Hydrolysats de caséïne

. Nutramigen (Mead Johnson)
. Casec

- Soupe de carottes additionnée de soupe de viande

préparée selon la formule préconisée par SACREZ et Coll. et qui contient 15 % de viande
3 % de farine
1 % d'huile
4 % de sucre

sa valeur calorique est de 68 calories pour 100 cc.

- Régime

à base de lait d'amandes, farine de soja, tournesol, purée de banane ; ce régime doit être enrichi en acides aminés et en sucre (DAVID et Coll).

- Exemple de régime sans lactose (BOUR et DEKOT)

. Le matin

- une bouillie faite avec une farine non lactée, du sucre et du végélact B
- ou un bol de thé léger avec des tartines beurrées ou des biscottes.

. A midi

- une purée à l'eau ou bouillon de légumes avec du beurre.
- de la viande (ou poisson, ou oeufs)
- des fruits ou de la compote, ou de la confiture.

. Au goûter

- un jus de fruit sucré et des tartines
- ou un biberon de végélact B

. Le soir

- un potage de légumes
- ou un bouillon épaissi avec des pâtes, de la semoule ou du tapioca.

- CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE :

Il suffit d'exclure le lait et ses dérivés de l'alimentation ; il ne faut pas oublier que les glaces, les pâtisseries, le chocolat, les entremets et certaines sauces contiennent habituellement du lait.

On suivra l'effet du régime à la fois :

. sur l'amélioration clinique (diminution du volume des selles avec amélioration de leur aspect et de leur consistance ; arrêt des vomissements ; reprise de la croissance staturopondérale);

. la normalisation biologique (pH des selles entre 5,8 et 7,2, diminution du taux d'acide lactique excrété, rétablissement d'une flore intestinale normale, absence de sucres dans les selles et les urines).

- et la restauration anatomique (disparition des lésions intestinales éventuelles : les villosités reprennent une forme et une taille normales en quelques semaines).

Après quelques mois de traitement, il est parfois possible, si l'épreuve de charge au lactose redevient normale, de réintroduire progressivement le lactose dans l'alimentation.

INTOLERANCE AU LACTOSE

&

PARASITOSES INTESTINALES

(Observations cliniques et commentaires)

Au sein des étiologies possibles d'intolérance au lactose, une place tout-à-fait mineure est réservée aux parasitoses intestinales dans les publications actuelles.

A la lumière des observations que nous rapportons ci-dessous, nous croyons pouvoir dire que cette conception est erronée, et que les parasites intestinaux constituent probablement une cause très fréquente d'intolérance au lactose.

Cette notion nous semble pouvoir présenter une portée pratique d'un certain intérêt.

- OBSERVATIONS CLINIQUES -

Les observations que nous présentons ici ont déjà fait l'objet d'un rapport du Professeur BEYER et Coll. à la "Société de Pédiatrie de l'Est et du Nord", lors de sa séance du 21 Octobre 1967.

Elles concernent quatre frères d'une famille Malgache de six enfants :

- Jean-Thierry 3 ans - Eric 4 ans - Patrick 6 ans - & Jean-Yves 2 ans.

Les parents :

Ils ne sont pas consanguins et sont en bonne santé. Ils supportèrent toujours bien le lait et ses dérivés, et ne signalent pas de diarrhée chronique au cours de leur enfance.

Ils habitèrent Madagascar jusqu'en Avril 1965, date à laquelle ils sont venus se fixer en France.

Les deux autres enfants, des filles, sont en bonne santé.

La découverte chez l'un des enfants (Jean-Thierry) d'une intolérance au lactose associée à une infestation pluri-parasitaire fit envisager l'étude parasitologique des selles et la recherche d'une intolérance au lactose chez les autres membres de la famille :

On put obtenir que tous ingèrent une solution de 10 g de lactose ; la recherche de parasites dans les selles ne put être effectuée que chez les enfants. Ces épreuves de dépistage permirent d'établir que les trois autres frères étaient eux aussi atteints de parasitose intestinale multiple, mais que seulement deux d'entre-eux présentaient une diarrhée après ingestion de lactose. Le troisième frère, les deux soeurs et les parents supportèrent normalement cette ingestion. Il ne fut pas trouvé de parasites dans les selles des deux filles.

L'on hospitalisa les trois frères de Jean-Thierry et l'on pratiqua alors une épreuve de charge au lactose à raison de 2 g/kg qui, cette fois, provoqua une diarrhée chez les trois enfants. Comme le montre le tableau suivant, il existait une coïncidence entre la non tolérance au lactose, et l'infestation parasitaire.

Sur ce même tableau, on remarque d'autre part que ces enfants étaient tous quatre atteints d'une ankylostomiase et d'une trichocéphalose, associées pour deux d'entre eux à une ascaridiose et pour un troisième à une ascaridiose et une lambliase.

Il faut noter, enfin, que tous les enfants furent alimentés, quand ils étaient en bas-âge, à l'aide d'un régime lacté et que celui-ci fut alors bien supporté par chacun d'entre eux : il s'agissait donc d'une intolérance au lactose acquise.

INFESTATION PARASITAIRE ET INTOLERANCE

AU LACTOSE CHEZ LES DIFFERENTS MEMBRES DE LA FAMILLE

(d'après BEYER et Coll.)

	Diarrhée provoquée par		Parasites
	10 g de lactose	2 g/kg de lactose (charge)	
Parents	0		?
Patrick : 6 ans	+	+	An., Tr., As.
Catherine : 5 ans	0		0
Eric : 4 ans	+	+	An., Tr.
Jean-Thierry : 3 ans	+	+	An., Tr., As.
Jean-Yves : 2 ans	0	+	An., Tr., As., La.
Odile : 18 mois	0		0

<u>Parasites</u> :
An. = Ankylostomes
Tr. = Trichocéphales
As. = Ascaris
La. = Lamblia

A la suite de ces diverses constatations a été entreprise une étude clinique et biologique plus approfondie dont nous donnons le détail ci-dessous :

OBSERVATION N° 1 - Jean-Thierry (né en Juillet 1962)

- Cet enfant est admis dans le service de Pédiatrie de Mulhouse à l'âge de 3 ans et deux mois. Il est adressé pour une diarrhée tenace accompagnée d'une anorexie persistant depuis trois mois environ.

  Il est de petite taille (comme ses parents) : 87 cm (moins 7 cm) ; mais peu amaigri : 12 kg 100 (moins 500 g par rapport à sa taille).

  Le teint est pâle ; l'abdomen volumineux, ballonné mais souple ; on note l'existence d'une hernie ombilicale.

  Les selles sont nombreuses et souvent étalées ou liquides mais normalement volumineuses et non fétides. Il n'existe pas de vomissements, ni de douleurs abdominales.

  A l'examen parasitologique des matières fécales on trouve des oeufs d'ankylostomes, d'ascaris et de trichocéphales.

  Il existe d'autre part une anémie hypochrome (G.R. 2 400 000 Hgb 35 %), légèrement macrocytaire et nettement hyposidérémique, accompagnée d'une éosinophilieà 10 %.

  La prescription d'un régime sans lactose amène une amélioration sensible de l'état des selles avant même que ne soit traitée la parasitose.

  En revanche, la réintroduction de ce sucre fait apparaître une diarrhée acide ayant une forte teneur en acide lactique. L'on retrouve du lactose dans les selles et les urines.

La reprise d'un régime sans lactose permet d'obtenir rapidement l'arrêt de la diarrhée et la disparition du lactose des urines et des selles.

Après quelques temps de ce régime, sont pratiquées des épreuves de charge en sucres (le détail des résultats en est donné sur les tableaux suivants) :

- L'ingestion de lactose (à raison de 2 g par kilo de poids corporel) ne détermine aucune élévation de la glycémie ; elle provoque l'apparition de diarrhées très liquides, d'aspect mousseux, au pH abaissé.

  Le taux d'acide lactique est très élevé. On trouve du lactose dans les selles et les urines ; du galactose et des traces de glucose sont présents dans les selles, en plus du lactose. Il apparait de plus une augmentation de l'excrétion fécale des graisses.

  Les épreuves de charge aux autres sucres (galactose + glucose, saccharose, amidon) sont normales : elles déterminent une élévation de la glycémie supérieure à 30 mg/100 cc, et ne font pas apparaître de diarrhée acide contenant du sucre.

  L'épreuve au D-xylose est normale.

  L'enfant reçoit un traitement pour sa parasitose multiple et est alors rendu à sa famille avec prescription d'un régime sans lactose.

  Il est revu à l'âge de 4 ans, et une seconde fois à l'âge de 4 ans et 9 mois : l'état de nutrition est satisfaisant, on ne trouve plus dans les selles que des oeufs de trichocéphales ; cependant l'intolérance au lactose n'a pas disparu.

RESULTATS DES EPREUVES DE CHARGE (d'après BEYER et Coll.)

	Epreuve de charge	Glycémie réelle % d'augmentation	Diarrhée	Acide lactique selles de 24 h.	Stéa-torrhé[e] selles de 24 [h.]
[Th]ierry LI	lactose	0 %	+	700 mg	3,8 g
	galactose + glucose	97 %	0		2,6
[.] ans 5 mois	saccharose	56 %	0		
	amidon	31 %	0		
[.] ans	lactose	18 %	+	298	1,86
					3,72
[.] ans 9 mois	lactose	12 %	+	434	
	glucose + galactose	21 %	0	57,2	
[.]c LI.	lactose	6 %	+	1082	4,56
[.] ans 6 mois	glucose + galactose	46,5 %	0	16,6	1,72
[.] ans 8 mois	lactose	10 %	+	248	
	glucose + galactose	34,7 %	0	84	
[.]rick LI.	lactose	11 %	+	232	5,86
[.] ans 1/2	glucose + galactose	56 %	0	23,6	2,03
[.]n-Yves LI.	lactose	30 %	+	846	1,84
[.] ans 8 mois	glucose + galactose	34 %	0	66	1,68
	lactose	23 %	+		
[.] ans	lactose	6 %	+	14,9	

- La mère signale que l'ingestion accidentelle de lait, ou de gâteau à base de lait, s'est chaque fois soldée par un épisode diarrhéique :
- Les charges en lactose, de contrôle, demeurent perturbées bien que légèrement améliorées (élévation glycémique de 10 % à la deuxième hospitalisation, et de 12 % à la troisième).

Si nous résumons cette observation, il s'agit donc d'un enfant qui présente :

- une diarrhée chronique apparue vers l'âge de 3 ans.
- une parasitose intestinale multiple
- une intolérance au lactose acquise (alimentation lactée bien supportée dans les deux premières années) qui persiste plusieurs mois après guérison de la parasitose.

Il n'a pas été possible de pratiquer une biopsie intestinale en vue d'un dosage enzymatique ni chez cet enfant, ni chez ses frères. Néanmoins l'intolérance au lactose nous semble certaine si l'on considère l'épreuve de charge au lactose et l'amélioration rapide et sensible des troubles digestifs à l'épreuve thérapeutique du régime sans lactose.

Les autres sucres semblent être bien tolérés, mais une diminution de l'activité des maltases n'est pas exclue car tant que leur taux d'activité n'est pas inférieur à un certain seuil, l'on peut ne pas observer de manifestation clinique (nous reviendrons sur ce point un peu plus loin).

<u>OBSERVATION N° 2</u> - Eric (né le 14 Août 1961)

- Il est âgé de <u>4 ans et six mois</u> lorsqu'il est admis au service pour suspicion d'intolérance au lactose : l'administration de 10 g de lactose a en effet provoqué chez lui l'ap-

parition de diarrhées.

La mère signale qu'il présente lui aussi de fréquents épisodes diarrhéïques depuis quelques mois.

Rappelons que, comme les autres enfants, il a été nourri pendant les premiers mois au lait concentré sucré, et qu'il l'avait bien supporté.

Mise à part sa petite taille, l'examen clinique se montre parfaitement normal. L'état nutritionnel est bon.

A l'examen sanguin on note une légère anémie hypochrome, hyposidérémique et une éosinophilie à 7 %.

L'examen des selles met en évidence des oeufs d'ankylostomes et de trichocéphales à plusieurs reprises. La glycémie réelle ne s'élève que de 5,5 mg/100cc lors de l'épreuve de charge au lactose, tandis que le pH des selles s'abaisse et que le taux d'acide lactique est accru. Dans les selles et les urines, on reconnait la présence de lactose, avec en plus du galactose et du glucose dans les selles. On trouve une augmentation du taux des graisses fécales.

L'épreuve de charge au glucose + galactose est normale.

On traite l'enfant pour sa parasitose et l'on prescrit un régime sans lactose.

On le revoit à l'âge de 5 ans et 8 mois

- L'état nutritionnel est toujours satisfaisant ;
- Il persiste une légère anémie hypochrome, macrocytaire et hyposidérémique (fer sérique à 50) ;
- Il persiste des oeufs d'ankylostomes et de trichocéphales dans les selles ;

- l'épreuve de charge au galactose + glucose est normale,
- l'épreuve au D-xylose est satisfaisante (40% d'élimination urinaire dans les 5 premières heures).

Cette observation est très proche de la précédente. Elle s'en distingue par la persistance de la parasitose malgré le traitement (il est vrai que l'examen parasitologique ne signale la présence que de rares oeufs de parasites, lors de la seconde hospitalisation).

OBSERVATION N° 3 - Patrick (né le 18 Juillet 1959)

- Il est âgé de 6 ans et demi lorsqu'on l'admet au service pour intolérance au lactose probable. Il présente fréquemment des diarrhées depuis plusieurs mois.

  On note à l'admission un bon état de nutrition, une taille petite, une anémie modérée.

  On trouve dans les selles des oeufs de trichocéphales, d'ankylostomes et d'ascaris.

  Des diarrhées surviennent lors de l'épreuve de charge au lactose ; le taux d'acide lactique est alors dix fois supérieur au taux habituel. La glycémie ne s'élève que de 11 mg/100 cc. Dans les selles on trouve des traces de lactose et de galactose, et des traces de lactose dans les urines.

  L'enfant n'a pas été revu ultérieurement.

OBSERVATION N° 4 - Jean-Yves (né le 5 juillet 1963)

- Il a déjà été hospitalisé une première fois à l'âge de deux ans pour hypotrophie staturo-pondérale et retard

psycho-moteur, sans qu'ait été évoquée alors une intolérance au lactose. Il existait une infestation parasitaire massive, avec présence dans les selles d'oeufs d'ascaris, de trichocéphales et d'ankylostomes et kystes de lamblia, qui suffisait semblait-il à expliquer son état clinique :

- maigreur
- gros ventre
- anémie hypochrome, hyposidérémique
- légère hépatomégalie
- éosinophilie oscillant de 20 à 40 %

Il existait de plus un rachitisme confirmé par les radiographies du squelette.

Les selles liquides et trop fréquentes semblaient pouvoir s' expliquer par la parasitose intestinale.

L'enfant quitta le service après guérison du rachitisme, amélioration de l'état général, de l'anémie, et des selles, mais la parasitose n'était pas entièrement guérie. Il avait alors un régime avec deux repas de lait.

A l'âge de 2 ans et 8 mois, il est réadmis pour suspicion d'intolérance au lactose, bien que chez lui l'ingestion des 10 grammes de lactose n'ait pas provoqué de troubles digestifs. Il est toujours de petite taille (86 cm) mais l'état de nutrition est bon et le poids correspond à sa taille. Il persiste une légère anémie.

Dans les selles on trouve encore des oeufs de trichocéphales et d'ankylostomes.

L'alimentation qu'il reçoit contient du lait, et la mère signale qu'il a fréquemment des selles étalées, voire liquides.

A l'épreuve de charge au lactose apparait une diarrhée ; cependant, la glycémie s'élève de 30 mg/100 cc ;dans les selles est observée une augmentation de l'acide lactique, et la présence de lactose, de galactose et de glucose. Il existe une lactosurie, ainsi qu'une stéatorrhée, lors de cette épreuve.

L'épreuve de charge au glucose + galactose n'entraîne aucun trouble et la glycémie s'élève de 34 mg/100 cc.

L'enfant est traité de nouveau pour sa parasitose et rentre avec un régime sans lactose.

Il est revu une deuxième fois à l'âge de 3 ans. L'état nutritionnel est satisfaisant. Avec le régime sans lactose, les selles sont bonnes.

L'épreuve de charge au lactose fait de nouveau apparaître une diarrhée, tandis que la glycémie réelle ne s'élève que de 6 mg/100cc. Cependant le taux d'acide lactique est un peu augmenté et le pH peu diminué. On ne constate pas de lactosurie. Dans les selles il existe des traces de corps réducteurs. L'examen parasitologique montre qu'il persiste des trichocéphales et des kystes de lamblia, mais plus d'ankylostomes.

Dans cette observation, l'intolérance au lactose est plus discrète que dans les autres : une solution de 10 grammes n'a pas suffi à déclencher des diarrhées ; il a fallu que l'enfant ingère 2 kg/kg de lactose pour que les troubles digestifs apparaissent.

LE TRAITEMENT

- L'ankylostomiase a été traitée par :

- Le tétrachloéthylène (DIDAKENE), à la dose de 0,10 mg/kg en une prise unique, éventuellement renouvelée (agirait également sur la trichocéphalose).

- Et l'hydroxynaphtoate de béphénium (ALCOPAR) à la dose de 5 g/j chez les plus de 2 ans et de 2,5 g chez le plus petit.

- L'ascaridiose et la trichocéphalose furent traitées par le diéthyl-carbamazine (NOTEZINE) ;

- La lambliase par la QUINACRINE.

Résultats du traitement :

Chez Jean-Thierry, ce traitement donna de bons résultats : seuls persistèrent des trichocéphales.

Chez Jean-Yves, l'on obtint la guérison de l'ankylostomiase et de l'ascaridiose. Par contre, des oeufs de trichocéphales et de lamblia furent retrouvés lors de la seconde hospitalisation.

Chez Eric, la guérison de l'ankylostomiase ne fut obtenue qu'à la seconde hospitalisation ; là aussi le traitement fut inefficace sur les trichocéphales.

Chez Patrick, qui ne put-être hospitalisé que quelques jours, l'ankylostomiase résista au DIDAKENE. L'enfant fut perdu de vue par la suite.

- COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS CLINIQUES -

Les patients dont nous venons de présenter les observations étaient atteints d'une infestation pluri-parasitaire sévère, associée à des signes de malabsorption intestinale.

Les épreuves d'absorption intestinale ont montré en particulier qu'il existait une absorption défectueuse du lactose : lors des épreuves de charge en ce sucre, chaque enfant a présenté une diarrhée acide, riche en acide lactique et contenant du lactose, tandis que la courbe glycémique est demeurée plate et qu'est apparue une lactosurie ;

en revanche, les épreuves de charge aux autres sucres étaient normales.

En ce qui concerne sa nature, l'intolérance au lactose ici ne peut être qu'acquise, puisque chacun des enfants eut dans sa première enfance une alimentation lactée qui fut parfaitement tolérée.

L'étude de ces observations soulève essentiellement un problème :

existe-t-il, chez ces patients, une relation de cause à effet entre l'atteinte parasitaire et l'intolérance au lactose ; et dans ce cas, y a-t-il un parasite plus particulièrement responsable de l'affection ?

Une telle relation de cause à effet a pu être affirmée par un certain nombre d'auteurs à propos de lambliases associées à une intolérance au lactose acquise :

. DURAND et Coll. en ont décrit deux cas
. NORDIO et Coll. un cas
. VERRI et Coll. huit cas (chez deux d'entre-eux, le traitement anti-parasitaire permit une nette amélioration de l'intolérance au lactose).

Pour soutenir cette hypothèse, ces auteurs soulignent le fait que les lamblia se localisent essentiellement au niveau du duodénum et du jénunum supérieur, y déterminant d'importantes lésions épithéliales, et que c'est précisément à ce niveau qu'est secrétée la lactase. Or, comme le fait remarquer STRUTHERS, "il faut s'attendre à rencontrer un déficit en disaccharidases lors de toute atteinte diffuse de la muqueuse intestinale du grêle, étant donné la localisation de ces enzymes à la bordure en brosse des cellules épithéliales".

Pourquoi la lactase est-elle plus nettement touchée dans son activité que les autres disaccharidases ? Ce fait a été mis en évidence par des dosages enzymatiques (STRUTHERS et Coll.), mais n'a pas jusqu'à présent été clairement expliqué :

- Selon VERRI et Coll., tandis que la lactase n'est sécrétée qu'au niveau du duodénum et de la partie haute du jéjunum, les maltases sont, elles, retrouvées tout au long du jéjunum et de l'iléon. Les lamblia se groupant au niveau de la partie haute du grêle toucheraient doncfortement la sécrétion lactasique mais n'altéreraient que modérément celle des autres disaccharidases.

- Une autre explication a pu être donnée : le taux de l'activité lactasique en période normale est inférieur à celui des autres disaccharidases ; partant d'un taux moins élevé, l'activité de la lactase chuterait donc, lors d'une atteinte globale de la fonction disaccharidasique, à un chiffre plus bas que celui des maltases.

Dans ces conditions, les maltases garderaient généralement un taux d'activité suffisant pour ne pas déterminer de troubles digestifs, alors que la lactase aurait un taux d'activité tellement réduit qu'il en résulterait des manifestations de malabsorption du lactose. Ce fait a pu être confirmé par les études enzymatiques pratiquées par STRUTHERS et Coll.

Peut-on, à propos des observations de BEYER et Coll. trouver des arguments similaires pour avancer l'hypothèse que l'intolérance au lactose est düe à l'infestation parasitaire ?

A priori, un raisonnement identique à celui des auteurs Italiens pour la lambliase semble difficilement utilisable, car ici il s'agissait d'une infestation par plusieurs sortes de parasites :

- les ankylostomes
- les trichocéphales
- les ascaris
- les lamblia (dans un seul cas)

Mais si nous reprenons les examens parasitologiques de chacun des quatre enfants, il est aisé de remarquer que seuls les ankylostomes et les trichocéphales sont communs aux quatre. L'intolérance au lactose, commune elle aussi aux quatre enfants, ne peut-être donc être rapportée qu'à l'un de ces deux parasites.

Les trichocéphales peuvent être mis hors de cause, car d'une part on ne les retrouve généralement qu'au niveau du caecum et de l'appendice, (au niveau du grêle que de façon tout à fait exceptionnelle) ; d'autre part ils ne donnent lieu le plus souvent qu'à une symptomatologie mineure.

En revanche, les ankylostomes semblent bien pouvoir être incriminés :

- Leur habitat de prédilection est le duodénum et la partie haute du jéjunum, au niveau desquels est sécrétée la lactase ;

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont tout particulièrement sensibles à leurs effets pathogènes ;

  ces effets pathogènes sont de trois sortes ;

  . Spoliation sanguine, déterminant une anémie.
  . Sécrétion de toxines dont la plupart sont encore mal connues.
  . Action traumatique et inflammatoire sur la muqueuse intestinale.

  Ce dernier point a soulevé de nombreuses controverses ces dix dernières années ; un certain nombre de rapports contradictoires ont été publiés sur la réaction intestinale à l'infestation par les ankylostomes ;

  tandis que certains auteurs (LAYRISSE et Coll., CHUTTANI et Coll.) n'ont observé aucune lésion intestinale chez des patients infestés par les ankylostomes;

  d'autres ont constaté de façon certaine l'altération de la muqueuse intestinale :

  . SHEEHY et Coll. (1962) ont trouvé, par biopsie jéjunale, des lésions chez quatorze adultes infestés.

  . TANDON et Coll. (1966) ont pratiqué des biopsies chez 22 adultes atteints d'ankylostomiase

    - 11 présentaient une muqueuse histologiquement normale
    - 4 des anomalies histologiques discrètes
    - 7 des lésions histologiques sévères

  . GUHA et Coll. (1968) ont biopsié 12 enfants âgés de

4 à 12 ans infestés par des ankylostomes. 5 d'entre-eux présentaient des altérations histologiques nettement visibles de la muqueuse jéjunale.

De cette controverse nous retiendrons que l'effet délateur des ankylostomes sur la muqueuse intestinale n'est pas constant, mais qu'on peut l'observer dans un nombre important de cas ; il correspondrait soit à des "morsures" des ankylostomes, soit à la production de toxines non encore isolées, soit encore à des conséquences indirectes de l'anémie et des troubles nutritionnels occasionnés par leur présence.

Les lésions observées consistent en une atrophie et une fusion des villosités ; l'on retrouve un infiltrat inflammatoire et des dépôts d'hémosidérine au niveau de la zone sous-épithéliale ; parfois, l'on observe une destruction de la bordure en brosse des cellules épithéliales : ces lésions prédominent au sommet des villosités (CHAUDHURI et SAHA), or l'on sait qu'à ce niveau est trouvée la teneur en lactase la plus élevée (GIRARDET).

Dans ces conditions, il n'est pas surprenant de penser que, par les lésions qu'ils occasionnent, les ankylostomes puissent altérer la fonction lactasique de l'intestin grêle.

On peut d'ailleurs imaginer que, même en l'absence de lésions histologiquement visibles, la fonction lactasique soit perturbée : DESAI et Coll., ainsi que PLOTKIN et Coll., ont en effet montré, par des biopsies avec examen histologique et dosages enzymatiques concomitants, qu'il pouvait y avoir un défaut de lactase secondaire, alors même que la muqueuse jéjunale présentait un aspect normal.

Donc, il nous semble permis de supposer que les ankylostomes sont susceptibles de déterminer une altération soit histologie, soit fonctionnelle, de l'épithélium intestinal

capable d'entraver la fonction lactasique au même titre que les lamblia.

Comme nous l'avons démontré, seul l'ankylostome peut-être suspecté dans les cas qui nous intéressent ; les autres parasitoses ne semblent pas avoir pu jouer un rôle important, tout au plus ont-elles contribué à aggraver la symptomatologie.

Quelques objections peuvent être opposées à l'hypothèse que l'ankylostomiase est responsable de l'intolérance au lactose.

1°) - Jean-Thierry, Jean-Yves et Eric, revus plusieurs mois après la guérison de leur ankylostomiase, présentaient encore des signes d'intolérance au lactose. Mais il faut noter que DURAND et Coll. firent la même constatation en ce qui concerne la lambliase, ainsi que VERRI et Coll. pour la plupart de leurs cas. Cette persistance du défaut secondaire de lactase malgré la suppression de l'affection responsable a été retrouvée par de nombreux auteurs ; certains pensent même qu'il peut être définitif.

2°) - Selon HUANG et BAYLESS, une intolérance au lactose acquise sans cause décelable s'observerait parfois dès l'enfance.

L'on pourrait donc objecter que, dans nos observations, existait une intolérance acquise "idiopathique" totalement indépendante de l'ankylostomiase ; mais ces mêmes auteurs soulignent qu'ils ont exclusivement constaté un tel défaut de lactase au-delà de la sixième année ; les enfants de moins de six ans possédaient une activité lactasique normale. Or, trois des enfants observés par nous avaient moins de six ans, et le quatrième venait à peine de les avoir.

Cette objection ne semble donc pas devoir nous être faite.

3°) - Les observations rapportées concernent quatre enfants d'une <u>même fratrie</u> ; on pourrait donc alléguer qu'il existe une tare génétique responsable du défaut acquis de lactase. Cette hypothèse peut en effet difficilement être contredite ; notons cependant que sur les six enfants, seuls ceux atteints d'ankylostomiase ont présenté une intolérance au lactose.

A notre avis, il semble plus plausible de penser que pourrait intervenir une fragilité génétique de la lactase susceptible de favoriser l'action délatrice des ankylostomes sur la fonction lactasique. L'existence d'une telle fragilité génétique resterait bien sûr à prouver.

<u>EN CONCLUSION</u>, il nous semble très probable que, chez ces enfants atteints d'intolérance au lactose couplée à une infestation pluri-parasitaire, l'ankylostomiase est responsable du défaut acquis de lactase. L'intervention d'une fragilité constitutionnelle et héréditaire de la lactase, qui la rendrait plus vulnérable aux agressions, nous semble être une éventualité envisageable, mais peu probable. Seule la pratique d'examens systématiques à la recherche d'une intolérance au lactose chez d'autres enfants atteints d'ankylostomiase pourrait confirmer ou infirmer cette hypothèse.

CONCLUSION

Après avoir rappelé les caractères cliniques et biologiques de l'intolérance au lactose, nous avons rapporté l'observation de quatre enfants d'une famille Malgache qui présentaient une intolérance acquise à ce sucre, en même temps qu'une infestation digestive pluri-parasitaire, et notamment une ankylostomiase.

Nous avons tenté d'établir que les ankylostomes étaient à l'origine de cette intolérance au lactose. Cependant, le nombre de cas étudiés ici est sans doute trop limité pour en tirer des conclusions d'une portée générale ; c'est pourquoi il serait souhaitable, selon nous, que soit pratiquée une enquête portant sur une plus grande quantité d'observations. Elle devrait avoir pour objectif d'apprécier la fréquence de survenue de l'intolérance au lactose au cours de l'ankylostomiase. Cette notion offrirait probablement un intérêt pratique non négligeable.

En effet, les malades atteints de cette parasitose sont fréquemment l'objet de troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements, douleurs abdominales ; les conséquences de ces troubles sont parfois graves, car ils surviennent sur un terrain habituellement débilité par les privations ("l'ankylostomiase est le reflet d'un niveau de vie très bas"). Si une telle enquête montrait que ces troubles digestifs peuvent relever d'une intolérance au lactose, il

suffirait de prescrire à ces personnes infestées un régime sans lait pour que leur état de santé soit notablement amélioré.

Comme l'on admet que 600 millions d'individus souffrent d'une ankylostomiase (O.M.S.1962), on peut estimer que cette simple mesure diététique pourrait améliorer l'état clinique de plusieurs millions de ces malades.

VU
Strasbourg, le 9 Décembre 1968
LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R. SACREZ

VU & APPROUVE
STRASBOURG, le 9 Décembre 1968
LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J. CLAVERT

BIBLIOGRAPHIE

ARAKAWA T., AKABANE J. et AKABANE M.

Lactose intolerance with normal activity of lactase.
Tohoku J. Exper. Med., 83 (I964) p 365.
In : Internat. Med. Dig., 8I (I965) p I58.

AURICCHIO S., RUBINO A., LANDOLT M. et coll.

Isolated intestinal lactase deficiency in adult.
Lancet, 2 (I963) p 324-326.

AURICCHIO S., RUBINO A., PRADER A. et coll.

Intestinal glycosidase activities in congenital malabsorption of disaccharides.
J. Pediat., 66 (I965) p 555-564.

BANWELL J.G., MARSDEN P.D., BLACKMAN V. et coll.

Hookworm infection and intestinal absorption amongst Africans in Uganda.
Amer.J. Trop. Med. Hyg., I6 (I967) p 304-308.

BAYLESS T.M. and ROSENSWEIG N.S.

Racial difference in incidence of lactase deficiency: survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males.
J. A. M. A., I97 (I966) p 968-972.

BENACERRAF R.

Les épreuves d'absorption des sucres dans les diarrhées chroniques de l'enfant.
Thèse Méd. de Paris (I965) - N° 7IO - 90 pages.

BEYER P., GIRARD J., MAILLARD M., FRIEDMAN R.

Intolérance au lactose chez quatre frères atteints d'ankylostomose associée à d'autres parasitoses intestinales.
Strasbourg Médical, I9 (I968) p 259-268.

BINDER H. J., GRYBOSKI J.D., THAYER W.R. et coll.

Intolerance to milk in ulcerative colitis
Amer. J. Dig. Diseases II (I966) p 858-864.

BOUR H. et DEROT M.

Guide pratique de diététique
Baillière et fils, édit. (I966) - 64I pages.

BOWIE M.D., BRINKMAN G.L. et HANSEN J.D.L.

Acquired disaccharide intolerance in malnutrition
J. of Ped.,66(I965) p I083-I09I

CARSON N.A.J. et NEELY R.A.

Disaccharide intolerance in infancy
Arch. Dis. Childhood 38 (I963), p574
(Cité d'après DAVIDSON)

CAVAROC M.L.

Modications de la flore microbienne au moment du sevrage chez le nourrisson en bonne santé et chez le nourrisson malade.
Rev. Pédiatrie, 4 (I968) p 20I-220.

CHAUDHURI R.N. et SAHA T.K.

Amer. J. Trop. Med. Hyg.; I3 (I964) p4IO
(Cité d'après TANDON et coll.)

CHUTTANI H.K. et coll.

Small intestine in hookworm disease
Gastro-enterology, 53 (I967) p 38I-388.

CLEMENT R.

Diarrhées chroniques de l'enfance, non infectieuses ni parasitaires
Presse Méd., 76 (I968) p 67I-672.

COHEN I.

L'intolérance congénitale au lactose. Etude clinique et biologique de deux cas.
Thèse Méd. de Strasbourg (I966) , N° 64, 95 pages.

COZZETTO F.J.

Intestinal lactase deficiency in a patient with cystic fibrosis. Report of a case with enzyme assay.
Pediatrics, 32 (I963) p228-233.

DAHLQVIST A.

Disaccharide intolerance
J.A.M.A., I95, (I966) p 225-227

DARLING S., MORTENSEN O. et SONDERGAARD G.

Lactosuria and amino-aciduria in infancy. A new inborn error in metabolism.
Acta paediat., 49 (I960) p 28I
(Cité d'après REY et FREZAL)

DAVID M. et FRANÇOIS R.

Lactose, lactosurie et intolérance héréditaire au l lactose.
Rev. Prat.,I5 (I965), pI877-I884.

DAVIDSON M.

Disaccharide intolerance.
Pediat. Clin. N. Amer., I4 (I967) p93-I07.

DESAI H.G. et coll.

Intestinal disaccharidases in tropical sprue.
Gastro-enterology, 53 (I967) p 375-380.

DUNPHY J.V., LITTMAN A., HAMMOND J.B. et coll.

Intestinal lactase deficit in Adults
Gastroenterology, 49 (I965) pI2-2I

DURAND P.

Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi.
Minerva pediat., IO (I958) p 706-7IO.

DURAND P.

Diarrhée chronique par insuffisance d'hydrolyse du lactose. Formes primaire et secondaire.
In : XIX ème congrès de l'association des pédiatres de langue française.
L'Expansion (Edit.) - Paris, 4 (I963) pI34-I36.

DURAND P., LAMEDICA G.M. et VALLARINO G.

Turbe dell' assorbimento del lattosio nella sindrome celiaca da lambliasi intestinale.
Giorn. Mal. Infett. e parassit., I5 (I963) p 564-567.

ETIENNE M. et LAPLANE R.

Les diarrhées chroniques du nourrisson par intolérance aux sucres.
Gaz. Méd. de France, (I963) p 209-22I.

FARRIAUX J.P., HOUCKE M., ADAM E. et coll.

La biopsie intestinale par voie orale chez l'enfant.
Pédiatrie, 23 (I968) pI69-I85.

FRAZER A.C., HOOD C., MONTGOMERY R.D. et coll.

Carbohydrate intolerance in ulcerative colitis.
Lancet, I (I966) p503-505.

FRIEDLAND N. - "Normal" lactose tolerance test.

Arch. Intern. Med. (Chicago), II6 (I965) p 886-888

GARIN Ch. et GARIN J.P.

L'ankylostomose
In Encycl. Med. Chir. (Mal. infect.)
Edit. techniques. Paris, 2 (I965), 8II4AIO p I-I2.

GIRARDET P.

Absorption et malabsorption du lactose.
Hans Huber (Edit.) Berne I965 - 98 pages.

GIRARDET P. et RICHTERICH R.

L'aspect statistique des courbes de charge orale en lactose chez le sujet normal.
Schweiz. Med. Wschr., 93 (I963) p I808- I8II.

GREENWALD E., SAMACHSON J. et SPENCER H.

Effect of lactose on calcium metabolism in man.
J. Nut., 79 (I963) p 53I-538.
(Cité d'après COHEN).

GUHA D.K. et coll.

Functional and structural changes in the small intestine in children with hookworm infection.
<u>Arch. Dis. Childh.</u>, <u>43</u> (I968) p235-238.

HAEMMERLI U.P., KISTLER H.J., AMMANN R. et coll.

Acquired milk intolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity.
<u>Am. J. Med.</u>, <u>38</u> (I965) p 7-30.

HOLZEL A., MEREU T. et THOMSON M.L.

Severe lactose intolerance in infancy.
<u>Lancet,</u> <u>2</u> (I962) p I346-I348.

HOLZEL A., SCHWARZ V. et SUTCLIFFE K.W.

Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy.
<u>Lancet</u>, <u>I</u> (I959) p II26-II28.

HUANG S.S. et BAYLESS T.M.

Lactose intolerance in healthy children.
<u>New Eng.J.Med.</u>, <u>276</u> (I967) p I283-I287.

JEEJEEBHOY K.N., DESAI H.G. et VERGHESE R.V.

<u>Ibid.</u>, <u>2</u> (I964) p 666.
(Cité d'après Mc MICHAEL)

JEUNE M., CHARRAT A., COTTE J. et coll.
Sur un cas de lactosurie congénitale.
<u>Pédiatrie</u>, <u>I5</u> (I960) p 4II.

JONES R.H.T.

Disaccharide intolerance and mucoviscidosis.
<u>Lancet</u>, <u>2</u> (I964) p I20-I2I.

JOS J., FREZAL J., REY J. et LAMY M.

Histochemical localization of intestinal disaccharidases : application to peroral biopsy specimens.
<u>Nature</u>, <u>2I3</u> (I967), 5075, p5I6-5I8.

KERN F. et STRUTHERS J.E.

Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults.
J.A.M.A., I95 (I966) p 927-930.

KOTCHER E., MIRANDA M., ESQUIVEL R. et coll.

Intestinal malabsorption and helminthic and protozoan infections of the small intestine
Gastro-enterology, 50 (I966) p366-37I.

LAPIERRE J.

Flagelle's intestinaux.
In Encycl. Méd. Chir. (Mal. Infect.) - Editions Techniques - Paris,,2 (I959), 8084CIO p 2-4.

LAPIERRE J.

Trichocéphalose.
In Encycl. Méd. Chir. (Mal. Infect.) - Editions Techniques - Paris, 2 (I959), 8II7CIO p I-3.

LAPLANE R., POLONOVSKI C., ETIENNE M. et coll.

L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif (ses rapports avec l'intolérance au lactose et le syndrome coeliaque).
Arch. Franç. Pédiat., I9 (I962) p 895-944.

LAYRISSE M., BLUMENFELD N., CARBONELL L. et coll.

Intestinal absorption tests and biopsy of the jejunum in subjects with heavy hookworm infection.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., I3 (I964) p297-305.

LIFSHITZ F.

Congenital lactase deficiency.
J. Pediat. 69 (I966) p229-237.

LIFSHITZ F., KLOTZ A.P. et HOLMAN G.H.

Intestinal disaccharidase deficiencies in gluten sensitivo-enteropathy.
Am. J. Dig. Dis., IO (I965) p 47.

MANDOUL R. et BOULARD Cl.

Ascaridiose
In Encycl. Méd. Chir. (Mal. Infect.) - Editions Techniques - Paris, 2 (I955), 8II6AIO, A30 et A50.

MASSON A.

Contribution à l'étude des diarrhées chroniques par intolérance au saccharose.
Thèse Méd. de Strasbourg I964 - N° I2 - I05 pages.

Mc MICHAEL H.B., WEBB J. et DAWSON A.M.

Jejunal disaccharidases and some observations of the cause of lactase deficiency.
Brit. Med. J., 2 (I966) p I037-I04I.

MILLER D. et CRANE R.K.

The digestive function of the epithelium of the small intestine. II-Localization of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of intestinal epithelial cells.
Biochim. Biophys. Acta, 52 (I96I) p293-298.

NORDIO S., LAMEDICA G.M., VIGNOLO L. et coll.

Six cases of lactose intolerance.(Lactose intolerance and coeliac disease. Disaccharidases activity in the intestinal mucosa ascertained with the peroral biopsy.)
Ann. Paediat., 204 (I965) p 3-23.

PLOTKIN G.R. et ISSELBACHER K.J.

Secondary disaccharidase deficiency in adult coeliac disease (non-tropical sprue) and other malabsorption states.
New Engl. J. Med., 27I (I964) p I033-I037.

POLONOVSKI C. et COLIN J.

Les explorations biologiques en Pédiatrie.
Expansion Sc. Franç. (Edit.) Paris - (I955) p 245-246.

POLONOVSKI C. et POLONOVSKI J.

Physiopathologie de la digestion-absorption intestinale chez l'enfant.
In : XIX ème congrès des pédiatres de langue française (rapports).
L'expansion (Edit.) - Paris, I (I963) p6-92

PRADER A. et AURICCHIO S.

Defects of intestinal disaccharide absorption
Ann. Rev. Med., I6 (I965) p345.
(Cité d'après DAVIDSON)

REY J.

Les diarrhées par déficit enzymatique de l'hydrolyse intestinale des sucres.
Actualités pédiatriques, 5 (I963) p 87- 97.

REY J. et FREZAL J.

Les anomalies des disaccharidases.
Arch. Franç. Péd., 24 (I967) p 65-IOI.

REY J., FREZAL J., JOS J. et LAMY M.

L'intolérance secondaire au lactose.
Arch. Franç. Péd., 23 (I966) p 488-489.

ROSSI E. et ROYER P.

Les diarrhées chroniques par insuffisance d'hydrolyse des disaccharides
In : XIX ème congrès des pédiatres de langue française (rapports).
L'expansion (Edit.) - Paris, I (I963) p27I-298.

SACREZ R., LEVY J.M. et PAIRA M.

Alimentation de jeunes nourrissons et de prématurés par des repas à base de viande.
Arch. Franç. Péd., I6 (I959) p 988-990.

SACREZ R., WILLARD D., KLEIN F. et coll.

Les syndromes polyuro- polydipsiques transitoires survenant au décours de troubles digestifs du nourrisson.
Pédiatrie, 23 (I968) p I37-I5I.

SCHNEEGANS E., HAARSCHER A., PREBAY H. et KUNTZMANN F.

Etude clinique et biologique d'un cas d'intolérance au lactose.
Ann. Paediat. (Basel), 204 (I965) p 89 -I07.

SHEEHY T.W., MERONEY W. H., COX R.S. and SOLER J.E.

Hookworm disease and malabsorption.
Gastroenterology, 42 (I962) pI48-I56.

STRUTHERS J.E., SINGLETON J.W. et KERN F.

Intestinal lactase deficiency in ulcerative colitis and regional ileitis.
Ann. Intern. Med., 63 (I965) p 22I-228.

SUNSHINE P. et KRETCHMER N.

Studies of small intestine during development.
III - Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides.
Pediatrics, 34 (I964) p38-50.

TANDON B.N., DAS B.C., SARAYA A.K. et DEO M.G.

Functional and structural studies of small bowel in Ankylostomiasis.
Brit. Med. J., I (I966) p 7I4-7I6.

UGOLEV A.M. et JESUITOVA N.N.

Localization of invertase activity in small intestinal cells.
Nature, 203 (I964) p 879-880.
(Cité d'après BENACERRAF).

VALLARINO G., GUSMANO R. et BERIO A.

Intolleranza familiare al lattosio.
Minerva Ped., I7 (I965) p 883-887.

VERRI B., COTTAFAVA F., GEMME G. et VIGNOLO L.

Malassorbimento intestinale dei carboidrati nella lambliasi - Studio di 8 casi.
Minerva Ped., I7 (I965) pI48I-I487.

WEIJERS H.A. et VAN de KAMER J H?

Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes - II.
Acta Paediat. (Uppsala) 5I (I962) p 37I-374.

Imprimerie Offset POLY-FLASH
80 - ROUY-le-GRAND